

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

557

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard ABRAND

Né le 1^{er} décembre 1907, à Paris
Externe des Hôpitaux

ÉTUDE SUR LES ANÉMIES GRAVES

PROVOQUÉES PAR LES RAYONS X
ET LES CORPS RADIO-ACTIFS

Président : M. ROUSSY, professeur

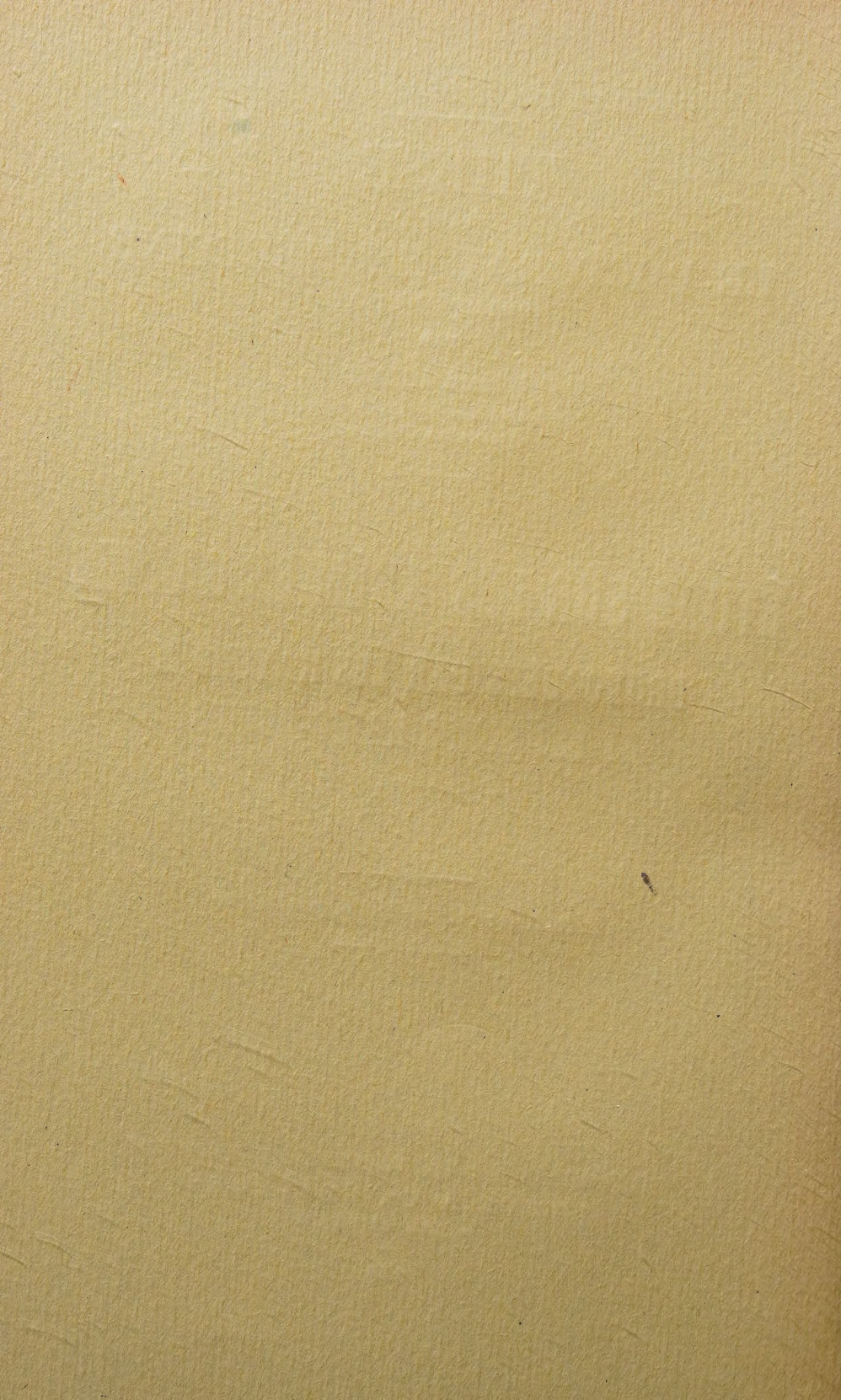
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard ABRAND

Né le 1^{er} décembre 1907, à Paris

Externe des Hôpitaux

ÉTUDE SUR LES ANÉMIES GRAVES

PROVOQUÉES PAR LES RAYONS X

ET LES CORPS RADIO-ACTIFS

Président : M. ROUSSY, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVÉ & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL. . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE. . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL. . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD. . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD. . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT. . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX. . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie
 RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale,
CHIRAY. . . Clinique médicale.
DEBRÉ. . . Clinique médicale.
DUVOIR. . . Clinique médicale.
FISSINGER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique mé-
dicale.
BASSET . . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale,

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU . . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
METZGER . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT.	
LEDoux-LEBARD.	
WEIL-HALLÉ.	

Stomatologie,
Education physique.
Radiologie clinique
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR HENRI ABRAND

A MA MÈRE

*En témoignage d'affection et
de profonde vénération.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR ACHARD
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OKINCZYC
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
M. LE DOCTEUR SOULIGOUX (*in memoriam*)
M. LE DOCTEUR GRENET

Externat :

M. LE DOCTEUR LAUNAY (1929)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ (1929)
M. LE DOCTEUR MOUQUIN (1929)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN (1930)
M. LE PROFESSEUR BRINDEAU (1930)
M. LE DOCTEUR HALLÉ (1931)

*En très grande reconnaissance
de leur enseignement.*

A M. LE PROFESSEUR ROUVIÈRE

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a toujours si aimablement accueilli dans son laboratoire.

A M. LE DOCTEUR BARIETY

Chef de clinique à la Faculté

Qui le premier nous a accueilli dans les Hôpitaux.

A M. LE DOCTEUR CH. AUBERTIN

Professeur agrégé à la Faculté.
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

*Qui nous a inspiré cette
thèse, nous a guidé dans sa
rédaction, nous exprimons
tout spécialement notre grati-
tude pour la très grande bien-
veillance qu'il nous a toujours
témoignée.*

M. LE PROFESSEUR ROUSSY

Professeur d'Anatomie pathologique
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

ÉTUDE SUR LES ANÉMIES GRAVES

PROVOQUÉES PAR LES RAYONS X

ET LES CORPS RADIO-ACTIFS

INTRODUCTION

La connaissance des anémies graves dues aux rayons X ou aux corps radio-actifs est relativement récente en clinique. Depuis bien des années on avait étudié les modifications sanguines produites par des irradiations massives sur des animaux de laboratoire, on avait observé des modifications minimales de la formule leucocytaire chez les radiologues qui ne prenaient guère, alors, de précautions, lorsque Gavazzeni et Minelli publièrent en 1914 l'observation du Dr Tiraboschi. Sur la seule histoire clinique ces auteurs n'hésitèrent pas à attribuer l'anémie du Dr Tiraboschi à l'action des rayons X. Etudiant anatomiquement cette observation, le Pr Aubertin rendit plus certaine cette étiologie : il montra en effet l'identité des lésions spléniques trouvées à l'autopsie de ce radiologue avec les lésions consécutives à des irradiations expérimentales sur des animaux.

Ultérieurement d'autres observations vinrent

confirmer l'existence de cette anémie d'étiologie nouvelle : les trois cas de Mottram en 1920, provoqués par le radium ; celui de Larkins en 1921 ; l'observation du D^r Nordentoft publiée par Knud Faber en 1921 ; sans compter l'anémie par le radium à laquelle succomba H. Dominici, dont la mort eut un si grand retentissement.

En 1925, commencèrent à paraître les premières observations américaines concernant les ouvriers d'une usine de cadrans lumineux. C'est à propos de ces observations que Martland et ses collaborateurs apportèrent la preuve expérimentale de l'action des corps radio-actifs en étudiant la radio activité des tissus avant et après la mort.

Les observations de MM. P. Emile-Weil et Lacassagne, Brulé et Boulin, en 1925, Laignel-Lavastine et George en 1926, celle de Wegelin en 1930, viennent actuellement compléter cette liste et montre qu'il n'y a pas de corps radio-actif manié en quantité appréciable qui ne soit capable de provoquer une anémie grave.

Pendant ce temps, l'on avait publié un certain nombre de cas d'anémies graves dues à des traitements radiothérapiques prolongés. La plupart ont été d'ailleurs difficiles à étudier, car les traitements ont été en général dirigés contre une leucémie myéloïde et l'on ne voit pas toujours dans les modifications sanguines, la part de ce qui est dû au processus leucémique et de ce qui est dû au développement de l'anémie.

Nous réunissons ci-dessous les principales observations d'anémies graves par les rayons X ou les corps radio actifs, qui ont été publiées.

L'observation de Ross a été jointe comme exemple d'une anémie d'origine thérapeutique chez un leucémique et choisie parce qu'elle est exceptionnellement schématique, qu'elle comprend de nombreux examens de sang très complets et qu'elle s'accompagne d'un examen anatomique.

Nous tenterons ensuite de faire de ces anémies une étude d'ensemble.

I

Anémies provoquées par les rayons X d'origine professionnelle.

Observation I

GAVAZZENI et MINELLI, 1914 (*Radiologica Médica*, février 1914) et AUBERTIN, *Archives des Maladies du Cœur* 1914.

Le Dr Tiraboschi était depuis 14 ans radiologue de l'« Ospedale Maggiore » de Bergame. Il ne présentait rien de spécial dans ses antécédents héréditaires et personnels, et les deux fils qu'il laisse sont bien portants. Il s'occupait surtout de radiographie osseuse et se servait toujours d'une ampoule dure, à rayons très pénétrants ; pendant les premières années de sa carrière, il ne prenait aucune précaution spéciale de protection. Il fut atteint vers cette époque d'une radiodermite de la main gauche et de la partie gauche de la face ; mais ces lésions ne dépassèrent pas le stade de pigmentation légère, et la main ne fut jamais atteinte d'ulcérations.

Pendant plusieurs années sa santé fut parfaite, et il ne se plaignait que d'une diminution légère de l'acuité visuelle, qu'il attribuait d'ailleurs aux Rayons X.

Il y a trois ans, il se trouva extrêmement fatigué et dut se reposer entièrement pendant six mois ; on ne put trouver

aucune cause organique à cette faiblesse (l'examen du sang ne fut d'ailleurs pas pratiqué). Au bout de six mois, étant amélioré, il put reprendre ses occupations ; le seul symptôme qui persistait était une pâleur notable contrastant avec un bon état de nutrition générale. Toutefois cette anémie alla en augmentant et, dans la seconde moitié de 1912, son état devint inquiétant. Malgré tous les conseils de ses amis, il continua son travail de radiologue, se protégeant comme il pouvait, mettant en train ses radiographies et fuyant dans la pièce voisine pendant le temps de pose. Il travailla ainsi jusqu'à la veille de sa mort ; les derniers jours, il présentait quelques petites hémorragies gingivales, et un matin il se sentit trop faible pour se lever et expira dans la journée. Il était âgé de quarante-neuf ans.

MM. Minelli et Daina firent l'autopsie de notre confrère : ils ne trouvèrent ni cancer, ni grosses lésions viscérales, de sorte qu'ils attribuèrent la mort à une anémie profonde. Il existait un certain degré d'insuffisance aortique bien compensée ; mais rien dans l'histoire clinique, ni dans l'autopsie ne permet d'y rattacher l'évolution fatale. Aucune autre lésion viscérale, en effet, en dehors d'un état de pâleur généralisée. Le seul organe manifestement atteint était la rate dont les dimensions étaient extrêmement réduites : 5 cm. de longueur, 4 de largeur, et 2 d'épaisseur : à la coupe elle était dure, les trabécules bien visibles, la pulpe diminuée. La moelle des côtes était rouge, peu abondante. Les testicules étaient atrophiés. Rien de particulier aux autres organes. Le diagnostic anatomique fut : anémie grave essentielle de cause inconnue.

M. Gavazzeni a eu l'obligeance d'envoyer à M. Aubertin

des coupes des testicules et de la rate : les premiers présentaient une sclérose atrophique notable encerclant tous les tubes séminifères, mais n'annihilant pas complètement la spermatogénèse; je n'insisterai pas sur ces lésions, bien que très intéressantes, et décrirai les altérations spléniques :

La *capsule* est légèrement épaissie et mamelonnée ; les travées fibreuses semblent plus nombreuses que normalement : en réalité, elles sont seulement rapprochées les unes des autres par suite de l'atrophie du tissu splénique.

Les *corpuscules de Malpighi* sont en général très atrophiés, parfois réduits à un petit manchon entourant l'artère. Celle-ci est toujours très épaisse par périartérite et surtout par endartérite ; quelques-unes sont absolument oblitérées.

Au point de vue cytologique, les corpuscules sont constitués par des lymphocytes normaux, mais raréfiés, et par quelques mononucléaires plus volumineux. Nous y avons trouvé quelques rares débris nucléaires, mais pas de figures de dégénérescence röntgénienne (macrophagie de lymphocytes). Les fibres conjonctives sont assez nombreuses ; pas de pigment.

La *pulpe* est extraordinairement chargée de pigments ferriques : ce pigment est en grande partie inclus dans des macrophages volumineux à noyaux bien visibles. Il existe d'ailleurs quelques macrophages sans pigment. On trouve de plus quelques mononucléaires de petites tailles, quelques plasmazellen, peu ou pas de polynucléaires, peu de fibrose.

La moelle osseuse, examinée par MM. Gavazzeni et Minelli sur frottis, montra les lésions suivantes : peu de normoblastes ; absence de mégaloblastes ; globules rouges peu

nombreux et très déformés avec mégaloctes exceptionnels. Les polynucléaires étaient diminués de nombre, les lymphocytes et spécialement les lymphocytes à gros noyau, augmentés ; peu de myélocytes et d'éosinophiles ; cellules globulifères et pigmentifères plus nombreuses que normalement.

Ces auteurs concluent de l'examen nécropsique que cette anémie pernicieuse, dont ils n'ont pu, faute d'examen du sang, établir le type hématologique, se caractérise par un certain degré d'insuffisance fonctionnelle de la moelle osseuse, d'aplasie médullaire. Et ils n'hésitent pas à attribuer cette anémie « aplastique » à l'action néfaste des rayons X, en l'absence de toute autre cause appréciable.

Observation II

F. E. LARKINS, 1921 (*Archives of Radiology and Electrotherapy*, t. 25).

A. B..., âgé de 43 ans, a fait de la radiographie pendant 15 à 18 ans. Pendant les 18 derniers mois, il augmente de poids ; son état général n'a jamais été meilleur. Son teint très pâle masque le début de l'anémie fatale.

En octobre 1920, une numération faite accidentellement montre : G. R. 4.200.000 ; Hb 85 % ; G. B. 7.200 ; formule leucocytaire : lymphocytes 38 %, polynucléaires 60 %, éosino 1,7 %. Ces examens ont été faits cinq mois avant la mort, trois mois avant l'apparition d'aucun symptôme.

En janvier 1921, le malade a la respiration courte, il perd l'appétit, son teint passe de la pâleur habituelle à une couleur jaune citron. Il continue cependant à travailler.

Le 4 février, toux, quelques râles aux deux bases. Température à 38° le soir, pouls 90. Le mois précédent le malade avait déjà cru ressentir des poussées fébriles. A partir de ce jour la température s'élève chaque soir, en même temps qu'apparaît un mal de dos intense. Pression sanguine 110. Légère dilatation du cœur avec souffle anémique de la pointe. Numération : G. R. 2.700.000 ; Hb 54 % ; G. B. 1600. Formule leucocytaire : lympho 76 % ; poly 20 % ; éosino 3 %. Pas de poikilocytose, pas de variations dans la taille des cellules rouges.

Traitement : arsenic par voie buccale, cacodylate de fer et de strychnine en injections quotidiennes, dix grammes par jour d'une préparation salicylée pour venir à bout du mal de rein intolérable qui accompagnait chaque jour la température. Amélioration apparente : la température baisse, l'appétit est meilleur. Ayant soupçonné une endocardite, on avait pratiqué deux hémocultures qui restèrent négatives. Au bout d'une semaine, l'état s'aggrave à nouveau, la température vespérale atteint 39°4

Le 21 février : G. R. 2.850.000, Hb 45 %. Céphalée. Le nez se met à saigner. L'urine, normale jusque-là, contient des traces d'albumine et quelques hématies. Recherche du sang dans les selles négatives. Pouls 88-90. Temp. 37°7-38°3.

Le 1^{er} mars, perte de mémoire, obnubilation.

Le 6 mars, nouvelle aggravation de l'état du sang : numération globulaire : G. R. 1.350.000 ; Hb 26 % ; G. B. 1.030. Formule leucocytaire : poly 20 % ; grands monos 72 % ; lympho 6,5 % ; éosino 5 % ; hyalins 1 % ; baso néant.

Macrocytes et microcytes ; poikilocytose. Pas d'hématies nucléées.

Le 9 mars, le malade se plaint de taches devant l'œil droit et le 10 devant l'œil gauche. L'examen montre des hémorragies rétinienne étendues des deux yeux. Température autour de 37°7-38°3 le soir, normale le matin. Pouls constamment à 90-100.

Le 16 mars, on transfuse neuf onces et demie de sang. A la suite : très grand malaise général, température à 41°2, pouls à 150.

Le 17, amélioration transitoire, température 37°3. Légère épistaxis.

Le 18, suintement sanguin du nez que rien ne peut arrêter. La température s'élève à 38°3-39°4, pouls 120. Le mal de tête, pénible jusque-là, disparaît. L'alimentation se fait convenablement. Le sommeil est bon.

Le 19, nouvelle numération, la formule leucocytaire est très changée. Numération : G. R. 1.005.000 ; Hb 18 % ; G. B. 840. Formule leucocytaire : poly 41 % ; grands lymphos 54 % ; petits lymphos 4 % ; hyalins 1 % ; éosino, néant ; baso, néant. Macrocytes, microcytes ; poikilocytose.

Le 21, baisse rapide du cœur et décès.

Observation III

KNUD FABER, 1922 (*Acta Radiologica*, 1923, t. II).

Le Dr Nordentoft a employé les rayons X pendant une douzaine d'années, spécialement pour la thérapeutique. Il n'a pas toujours pris les précautions nécessaires.

Le premier symptôme d'atteinte par les rayons X, fut une atrophie très avancée des testicules qu'il découvrit plusieurs années avant sa mort, et qui ne fit que se poursuivre. « Néanmoins la puissance se maintient, ainsi que les sensations spécifiques des organes ». La dernière année il se sentait fatigué et abattu. En novembre 1921, l'examen du sang montre : 4.600.000 G. R. et 5.000 G. B. Il prend du fer et de l'arsenic et se sent mieux. Pas de symptômes digestifs, si ce n'est de l'inappétence pour les aliments carnés. Au cours des quatre ou cinq mois suivants, il se sent à nouveau déprimé et présente de la dyspnée.

Au début du mois d'août on trouve. G. R. 3.840.000. Hb (Sahli) 63 %, V. G. 0,8, G. B. 2.600 dont 33 % neutrophiles. Hématies de forme et de dimension irrégulières ; certaines sont granuleuses.

Le 16 août, on constate de l'achylie. Ewald : quantité 61, congo 0, phénolpht. 8. Une analyse ultérieure donne : quantité 20, congo 0, phénolpht. 5. Dans les fèces, ni sang, ni mucus, ni pus.

Pas d'augmentation de la rate, ni des ganglions. L'estomac ne montre rien d'anormal à l'examen radiologique. A l'avant-bras, cicatrice d'une brûlure de radium : du radium posé et oublié quelque temps sur l'avant-bras, quatre ou cinq ans auparavant, avait produit une ulcération croûteuse, suivie six mois après d'une nécrose qui guérit lentement. Traitement par l'arsenic et le fer ; des injections de protéine ne donnent aucun résultat. L'anémie fait des progrès réguliers et rapides jusqu'à la mort qui survient dans un état de prostration somnolente. Pas d'hémorragies.

Résultats des examens du sang :

Dates	G. B.	Hb %	V. G.	G. B	Plaquettes	Couleur du plasma
16 août..	3.790.000	56	0,74	4.200	43.000	2
25 août..	2.760.000	47	0,85	3.500	21.000	2
7 sept..	1.950.000	36	0,9	3.200	23.000	
15 sept.,	1.250.000	26	1	2.000	16.000	

Formule globulaire :

16 août : neutrophiles 56 %, lymphocytes 35 %, monocytes, 4 %, éosinophiles 4 % ;

25 août : neutrophiles 43 %, lymphocytes 50 %, monocytes 4 %, éosinophiles 0 ;

15 sept. : lymphocytes en majorité.

Le 16 août, il y a anisocytose, macrocytose et poikilocytose prononcées ; pas d'hématies granuleuses, pas de polychromatophiles. Les noyaux des polynucléaires sont faiblement lobés.

Le 24 août, même aspect ; quelques globules rouges sont granuleux. Pas de mégaloctes. Le temps de sédimentation des globules n'a pas augmenté.

Observation IV

C. WEGELIN, 1930 (*Beitrag zur pathol. Anatomie*, t. 84).

Dr M. St. âgé de 43 ans. Il s'était occupé de radiothérapie surtout depuis les quatre dernières années et avait pris des mesures de protection insuffisantes.

Pas d'antécédents notables si ce n'est des crises d'épilepsie pour lesquelles il subit une trépanation en 1916. Au

printemps 1924, sciatique (« ischias ») violente, traitée par les rayons X. Au début de l'été 1924, grande fatigue, palpitations et dyspnée à l'occasion d'une marche rapide. En août un médecin ami lui trouve une forte anémie.

Au milieu d'août, pâleur très accentuée. Cœur un peu dilaté, souffle systolique de la pointe ; petits râles humides à la base pulmonaire droite ; légère angine catarrhale avec ganglions maxillaires douloureux. Sur le palais petites hémorragies muqueuses avec vésiculation. Pouls ordinairement vers 120, régulier, pression sanguine 160 mm., température autour de 38°. Albuminurie légère ; diazo-réaction négative. Examen du sang : G. R. 3.160.000, Hb : 45/80, V. G. 0,89, G. B. 2000 ; neutrophiles 27 %, éosinophiles 4 %, monocytes 4 %, lymphocytes 65 %, 1 myélocyte douloureux ; anisocytose évidente, poikilocytose, quelques globules rouges atteignent presque la taille des macrocytes ; pas de mégalo-blastes.

Le 20 août, forte épistaxis dont la durée rend nécessaire un tamponnement.

Le 24 août, G. R. 2.000.000, Hb 25/80, V. G. 0,78, G. B. 1500 ; neutrophiles 26 % dont 2 % myélocytes, éosinophiles 3 %, grands lymphocytes 6 %, petits lymphocytes 59 %, monocytes 5 %, cellules d'irritation de Türk 1 %. Mégalo-blastes et normoblastes typiques isolés.

Le 1^{er} septembre, l'Hb est encore autour de 20/80. Diminution progressive des forces, œdème de la région malléolaire et des mains. Albuminurie plus forte. Agitation marquée, dyspnée, insomnie et perte de l'appétit. Pouls petit et faiblement frappé. Température 38°5 en moyenne.

Le 5 septembre, G. R. 800.000. Hb environ 10/80, V. G.

0,78, G. B. 900. Anisocytose, nombreux microcytes, macrocytes un peu moins nombreux, polychromatophilie très discrète, assez forte poikilocytose, pas d'hématies ponctuées. Très grand nombre d'érythrocytes nucléés avec forte prédominance de mégaloblastes ; il y a seulement quelques normoblastes typiques ; on compte 115 érythrocytes nucléés pour 100 globules blancs. Les globules blancs à cause de leur faible nombre absolu présentent un aspect très varié. Les leucocytes neutrophiles de beaucoup les plus nombreux ont des noyaux très polymorphes ; à côté d'eux il y a quelques cellules à granulations neutrophiles, à noyaux encochés, qui représentent vraisemblablement des formes immaturées, des myélocytes à granulations neutrophiles et des myéloblastes en nombre modéré. Formes immaturées de polynucléaires neutrophiles 3 %, formes normales 21 %, éosinophiles 2 %, grands lymphocytes 6 %, petits lymphocytes 45 %, monocytes 2 %, myélocytes neutrophiles 14 %, myéloblastes 5 %, cellules d'irritation de Türk 2 %, pas de basophiles. Les plaquettes sont extrêmement rares. L'aspect du sang montre donc les signes évidents d'une véritable crise mégaloblastique.

Traitement. — Tonicardiaques. Alimentation aussi large que possible. On essaie des injections arsenicales. Le pronostic apparaît comme très mauvais dès la mise en observation du malade.

Mort le 8 septembre 1924 dans un tableau de collapsus cardiaque.

Autopsie. — Peau et muqueuses très pâles. Tissu adipeux d'épaisseur moyenne, jaune foncé. Muscles rouge foncé.

Lésions broncho-pneumoniques, dégénérescence graiss.

seuse du myocarde, oblitération du péricarde. Ecchymoses sur le péricarde viscéral, la plèvre, la muqueuse du bassinet, de la vessie, du duodénum.

Rate très petite, ferme, pesant 50 gr : coupe d'aspect lisse et très anémique ; pulpe brun rouge ; réaction ferrique nettement positive ; follicules non visibles ; trabécules nombreux et épaissis.

Foie un peu augmenté ; surface régulière ; surface de section brun rouge avec des taches jaunes, fines et mates ; réaction ferrique positive.

Reins ne donnant pas la réaction ferrique.

Ganglions atrophiques. Testicules un peu diminués, jaunâtres à la coupe ; quelques petits nodules fibreux dans le testicule gauche ; hydrocèle gauche.

La moelle osseuse des vertèbres est rouge foncé. Dans le sternum et les côtes, moelle rouge clair de laquelle on peut exprimer une sérosité aqueuse d'un rose pâle. Dans la diaphyse fémorale, moelle graisseuse avec quelques taches rouge clair.

On trouve en outre une vésicule de 4 cm., de diamètre dans le lobe droit du cerveau et un goitre nodulaire.

Etude histologique. — Frottis de la moelle costale : Beaucoup de mégaloblastes à noyaux réticulaires, avec un protoplasme souvent polychromatophile. Assez nombreux normoblastes, en partie avec des noyaux très fragmentés. Beaucoup de myéloblastes, myélocytes un peu moins nombreux. Peu de leucocytes à noyaux lobés. Parmi les myélocytes et les polynucléaires, relativement beaucoup d'éosinophiles. Nombreuses cellules réticulaires contenant de l'hémossidérine. Coupe microscopique de la côte : Dans les

espaces médullaires, nombreuses cellules adipeuses ; cependant la moelle sanguine prédomine, avec de nombreux myélocytes et myéloblastes ; polynucléaires relativement rares. Assez nombreux polynucléaires et myélocytes éosinophiles. Ça et là normoblastes et myéloblastes et par endroits, petits nids d'hématies. Cellules réticulaires extrêmement chargées en hémossidérine. A côté des granulations d'hémossidérine, des hématies sont incluses ça et là dans les cellules réticulaires. Mégacaryocytes rares. Quelques plasmocytes. Moelle vertébrale : Dans les espaces médullaires, cellules adipeuses clairsemées comme dans les côtes, prédominance de la moelle à éléments de lignée sanguine. Enorme dépôt d'hémossidérine dans les cellules réticulaires. Peu d'érythrocytes, cependant assez nombreux normoblastes et ça et là également des mégaloblastes. Mégacaryocytes en nombre restreint ; en un point une mitose géante dans un mégacaryocyte. Dans quelques vaisseaux sanguins isolés, de petits amas bactériens sans modification des tissus environnants. Moelle de la diaphyse fémorale : Presque uniquement de la moelle grasseuse avec des cellules réticulaires chargées d'hémossidérine et des éléments de la lignée sanguine très clairsemés, parmi lesquels quelques normoblastes.

Rate : Trabécules augmentées et épaissies. Follicules très petits. L'endartère des artères folliculaires est épaissie et hyaline. Dans la pulpe, cellules extrêmement chargées en hémossidérine, lymphocytes rares, quelques plasmocytes, de grosses cellules pulpairees arrondies, très peu de polynucléaires, érythrocytes rares, quelques normoblastes. Sinus veineux étroits, vides la plupart du temps, et fibres réticulaires de la pulpe augmentées.

L'examen histologique confirme les constatations nécropsiques faites sur le foie, les ganglions. Dans le rein on ne trouve pas d'hémosidérine.

Testicules : Canalicules séminipares atrophiés. Dans l'épithélium, il n'y a guère que des cellules de Sertoli, en partie à noyaux irréguliers, et des spermatogonies et des spermatocytes tout à fait isolés. Protoplasme très fortement infiltré de graisse. Paroi propre épaissie. Dans le testicule gauche, groupes de canalicules complètement oblitérés sans épithélium, avec une paroi hyaline ; dans le testicule droit quelques canalicules seulement sont oblitérés. Cellules intersticielles hypertrophiées, fortement infiltrées de graisse. Les flots importants de cellules intersticielles sont rares. Pas d'hémosidérine. Epididyme : Canalicules bien conservés. Dans les lumières, par endroits têtes de spermatozoïdes et grosses granulations de chromatine en amas. Épithélium fortement pigmenté en brun.

II

Exemple d'une anémie provoquée par les rayons X, d'origine thérapeutique.

Observation V

J. M. Ross (*The Lancet*, avril 1925).

Un enfant âgé de 11 ans présente des troubles, qualifiés de grippe, suivis d'une perte de poids et de pâleur. Huit semaines après, il présente une crise de priapisme douloureux et se plaint de douleurs vagues de la tête et du ventre. Il est maigre et pâle. Sa rate descend au-dessous de la crête iliaque. Un examen de sang donne les résultats suivants : G. R. 1,870,000 ; Hb 36 % ; V. G. 1 ; G. B. 643.000. Les lames montrent quelques normoblastes. La majorité des cellules blanches sont de type médullaire et l'on fait le diagnostic de leucémie splénomédullaire. Pendant la quinzaine suivante, le priapisme persiste. Il y a une fièvre irrégulière : temp. autour de 37°7, le soir, de 37° le matin. On donne du benzol en capsule. La rate diminue légèrement de taille.

Le 30 avril, la rate est palpable à 3 pouces au-dessous et à 1 pouce à droite de l'ombilic. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Une numération donne les chiffres suivants :

G. R. 1.656.000 ; Hb 24 % ; V. G. 0,72 ; G. B. 1.016.000. Il y a des normoblastes sur la lame.

Jusqu'au 8 août, on fait un traitement par les rayons X dont on peut étudier la conduite et les résultats dans les tableaux reproduits ci-dessous. Le 8 août, le malade est envoyé dans une maison de convalescence pour six semaines.

Le 1^{er} octobre son état général est très amélioré. La rate a beaucoup diminué de volume et la numération globulaire donne : G. R. 4.592.000, Hb 64 %, G. B. 82.000. Le traitement par rayons X est continué.

Après la séance du 7 octobre, l'enfant se plaint de céphalée et vomit ses aliments. Après la suivante, la céphalée et les vomissements durent quatre jours. Puis les vomissements deviennent permanents.

Le 11 décembre, le malade est en mauvais état, pâle, dyspnéique. La peau de l'abdomen est pigmentée. Il y a un peu de contracture des muscles abdominaux. Le foie est palpable à deux pouces au-dessous du rebord costal et la rate est dure et très augmentée de volume.

Le 13, la température monte à 39°5 et reste élevée.

Le 15, la numération donne des chiffres très bas : G. R. 622.000 ; Hb 12 % ; G. B. 900. Une transfusion sanguine donne une amélioration temporaire, mais le lendemain la température monte à 38°8 et reste élevée jusqu'au décès survenu le 22.

Dates en 1924	Traitement par les rayons X	Globules blancs par mmc.
1 ^{er} mai.....	1 mm. Al 1/2 B	1.016.000
8 mai.....	—	1.055.000
13 mai.....	1 mm Al 1/2 B	—
23 mai.....	3 mm Al 4/5 B	—
27 mai.....	—	482.000
6 juin.....	—	508.000
12 juin.....	3 mm Al 4/5	—
1 ^{er} juillet.....	—	416.000
3 juillet.....	3 mm Al 4/5	—
29 juillet.....	» » 4/5	—
9 septembre.....	» » 4/5	—
1 ^{er} octobre.....	—	82.000
7 octobre.....	3 mm Al 4/5	—
13 octobre.....	—	9.000
13 novembre.....	3 mm Al 4/5	12.000
24 novembre.....	—	1.300
15 décembre.....	—	900

Autopsie. — Pâleur généralisée. Quelques pétéchiies sur les membres inférieurs. Nombreuses suffusions sanguines sous-péricardiques. Le microscope montre également de petites hémorragies intra-myocardiques. Nombreuses taches hémorragiques sous-pleurales, petits infarctus pulmonaires microscopiques. Taches hémorragiques sous la muqueuse gastrique. Foie pâle, un peu augmenté.

La rate pèse 275 gr. ; elle est ferme ; sa capsule est épaissie et opaque ; la section montre une augmentation du tissu fibreux ; les corpuscules de Malpighi ne sont pas visibles ; la pulpe est de couleur foncée ; au microscope il y a augmentation du tissu fibreux, principalement autour des petits vaisseaux, avec un dépôt de pigment ocre contenant du fer libre ; les espaces sanguins sont dilatés ; de grosses cellules

Dates en 1924	Total des G. R.	Hb	V. G.	Total des G. B.	Myélo- blastes	Promy- éocytes	Myélocytes		Polynucléaires			Lymphocytes		Leucoc. hyalins
							Neutro	Eosino	Neutro	Eosino	Baso	Grands	Petits	
1 ^{er} mai . .	1.656.000	24 %	0,72	1.016.000	0	20.320	254.000	60.960	548.640	50.800	81.280	0	0	0
					0 %	2 %	25 %	6 %	54 %	5 %	8 %	0 %	0 %	0 %
27 mai . . .	2.608.000	44 %	0,84	482.000	9.640	24.100	121.220	14.460	279.560	19.280	33.740	0	0	0
					2 %	5 %	21 %	3 %	58 %	4 %	7 %	0 %	0 %	0 %
6 juin . . .	2.856.000	36 %	0,63	508.000	10.160	10.160	121.920	15.240	294.640	25.400	25.400	5.080	0	0
					2 %	2 %	24 %	3 %	58 %	5 %	5 %	1 %	0 %	0 %
1 ^{er} juillet	2.448.000	44 %	0,9	446.000	12.480	0	112.320	8.320	257.920	16.640	4.160	4.160	0	0
					3 %	0 %	27 %	2 %	62 %	4 %	1 %	1 %	0 %	0 %
1 ^{er} oct. . .	4.592.000	64 %	0,7	82.000	1.640	820	13.120	1.640	56.580	2.460	4.920	0	0	0
					2 %	1 %	16 %	2 %	69 %	3 %	6 %	0 %	0 %	0 %
13 oct. . . .	—	—	—	9.000	0	0	855	0	6.637	157	518	608	435	90
					0 %	0 %	9,5 %	0 %	73,75 %	1,75 %	5,75 %	6,75 %	1,5 %	1 %
24 nov. . . .	2.984.000	45 %	0,76	1.300	0	0	52	0	971	0	17	173	52	35
					0 %	0 %	4 %	0 %	74,7 %	0 %	1,3 %	13,30 %	4 %	2,7 %
15 déc. . . .	622.000	42 %	1	900	0	0	18	0	360	0	0	432	72	18
					0 %	0 %	2 %	0 %	40 %	0 %	0 %	48 %	8 %	2 %

phagocytaires sont répandues dans les sinus, quelques-unes chargées de pigment ferrique ; la pulpe contient peu de cellules parmi lesquelles il y a seulement quelques myélocytes disséminés.

Les amygdales présentent un aspect myéloïde. Les ganglions contiennent quelques myélocytes.

La moelle des côtes est de couleur rouge ; celle du fémur présente sur toute sa hauteur un aspect moucheté ; sa consistance est ferme et gélatineuse. Au microscope, on trouve de profondes modifications ; il existe partout une sclérose légère. Il y a seulement quelques ilots petits et disséminés de cellules médullaires. Les rares cellules présentes sont des cellules allongées : quelques-unes contiennent du fer libre. En quelques endroits, il y a thrombose des capillaires.

III

Anémies provoquées par le radium.

Observation VI

J. C. MOTTRAM, 1920 (*Archives of Radiology and Electrotherapy*, t. XXV).

Malade âgée de 36 ans, manie du radium depuis huit ans. Elle jouit d'une excellente santé pendant cette période. On remarque pour la première fois sa pâleur au retour de deux mois de vacances. La numération globulaire montre : G. R. 2.200.000, Hb 50 %, V. G. 1,14 ; anisocytose considérable. Les numérations ultérieures donnent les résultats suivants :

16 ^e jour de la maladie	1.900.000 G. R. ;	valeur globulaire	1,05
26 ^e — — —	1.600.000 G. R. ;	—	1,09
33 ^e — — —	1.200.000 G. R. ;	—	0,91
53 ^e — — —	1.100.000 G. R. ;	—	0,68

Pendant la période qui sépara les deux dernières numérations, on fit trois transfusions de sang. La malade meurt soixante-trois jours après qu'on a remarqué pour la première fois son anémie.

Elle avait aussi une leucopénie considérable, comme c'est constamment le cas chez les sujets manipulant du radium

Elle avait environ 5 à 600 polynucléaires et un nombre ordinairement aussi grand de lymphocytes. L'on peut considérer comme certain que la mort a été due principalement à l'état du sang, bien qu'il y ait eu des signes certains d'endocardite infectieuse. Pas d'autopsie.

Observation VII

J. C. MOTTRAM, 1920 (*Archives of Radiology and Electrotherapy*, t. XXV).

Malade âgé de 33 ans, manie du radium depuis trois ans. Comme dans le cas précédent, il tombe malade peu après son retour de vacances qui avaient duré un mois. Il meurt trois mois plus tard. Pas d'autopsie. Deux examens de sang ont été faits.

24^e jour de la maladie G. R. 1.300.000 ; V.G. 1,2 ; G. B. 1.452 (1) ; Poly 960 ; Lympho 492.

36^e jour de la maladie G. R. 800.000 ; V.G. 1,3 ; G.B. 1520 ; Poly 730 ; Lympho 790.

Anisocytose. On porta le diagnostic d'anémie pernicieuse aplastique.

Observation VIII

J. C. MOTTRAM, 1920 (*Archives of Radiology and Electrotherapy*, t. XXV).

Malade âgé d'environ 50 ans, manie du radium depuis 10 ans. Auparavant son sang présentait quelques anomalies,

1. Le texte de Mottram mentionne 960 leucocytes. Il semble y avoir eu confusion avec le nombre des polynucléaires,

notamment une leucocytose à mast-zellen. Sa maladie, de courte durée, est étiquetée : anémie pernicieuse aplastique.

La numération suivante a été faite vingt-jours avant la mort :

Hémoglobine : Gowers Sahli 12, 5 ; Tallquist <20> 10.

Globules rouges 527.000 par mmc.

Globules blancs 850 par mmc.

Valeur globulaire 0, 84.

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	13,5
Petits myélocytes, type de métamyélocytes.....	1
Polynucléaires neutrophiles avec dégénérescence....	1
Polynucléaires éosinophiles.....	1,2
Grands mononucléaires.....	10
Moyens mononucléaires.....	8
Lymphocytes.....	40,5
Petites cellules plasmatiques.....	24,8

Hématies nucléées environ 4 pour 100 leucocytes, légère poikilocytose, anisocytose très marquée, notable polychromatophilie.

Observation IX

MM. BRULÉ et BOULIN (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 27 mars 1925).

« Il s'agissait d'une femme, âgée de quarante-six ans, Mme R..., dans les antécédents de laquelle on ne trouvait absolument rien de notable ; en particulier, elle n'avait jamais présenté d'anémie même légère, ni de chlorose.

De 1910 à 1914, puis de 1918 à 1922, elle travaille dans un institut privé de radium ; elle passe toute la journée à

proximité du coffre-fort qui renferme toute la provision de radium du laboratoire ; et surtout, elle est employée à transporter en province des tubes de radium : pour le voyage, elle place le tube dans un petit sac, et le sac sous son corsage, contre sa poitrine, de peur de perdre le précieux produit.

Bien portante jusqu'au mois de janvier 1922, elle présente à cette date une dermite éphémère des doigts et des avant-bras.

Au mois d'avril 1922, son teint commence à pâlir ; elle perd l'appétit, n'a plus de forces ; le moindre effort provoque des palpitations.

Elle va consulter à l'hôpital Beaujon ; on examine son sang, et voici les résultats :

Hématies.....	2.325.000
Leucocytes.....	4.650

Dont :

Polynucléaires neutrophiles.....	60 %
Grands mononucléaires.....	36 %
Lymphocytes.....	3 %
Polynucléaires éosinophiles.....	7 %

On lui prescrit un mois de repos, mais le repos n'entraîne aucune amélioration. Elle reprend son travail, mais l'asthénie s'accroît au point qu'elle doit y renoncer, elle s'alite et finit par entrer à l'hôpital.

A son entrée, le 8 septembre 1922, ce qui frappe surtout, c'est la pâleur extrême, cireuse des téguments et la décoloration des muqueuses. Par contre son embonpoint est conservé, mais elle n'a pas trace d'œdème. Sa faiblesse est

accusée au point qu'elle reste continuellement alitée ; il suffit de la faire asseoir dans son lit pour provoquer des palpitations, ou même un état quasi syncopal. Elle se plaint de céphalée, de bourdonnements d'oreille. Sa vue a diminué. Ses gencives saignent continuellement, et dans ses selles la réaction de Meyer est positive. Elle n'a plus d'appétit et vomit après chaque repas.

L'examen des différents viscères ne révèle rien d'anormal. Le foie, la rate, le système nerveux sont strictement normaux. Dans les urines on ne trouve ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline. La tension artérielle est 12-9 au Vaquez. L'auscultation du cœur révèle un gros souffle anémique ; celle des poumons ne révèle rien.

L'étude du sang donne les résultats suivants :

Hématies.....	960.000
Hémoglobine.....	25 %
Leucocytes.....	3.200
Polynucléaires neutrophiles.....	43
Mononucléaires grands et moyens.....	28
Formes de transition.....	4
Lymphocytes.....	25
Hématoblastes.....	59.000

Résistance globulaire : Hémolyse initiale à 5 % avec les hématies déplasmatisées.

Il n'y a aucune modification de la morphologie des hématies : pas d'anisocytose, pas de poïkilocytose. Il n'y a pas non plus de modifications de leurs caractères de coloration : pas de polychromatophilie, pas de basophilie, pas d'hématies granuleuses. Il n'y a pas traces de réaction myéloïde : ni hématies nucléées, ni myélocytes.

La malade est mise au traitement suivant :

Cacodylate de Soude.. 0 gr. 05 (une injection quotidienne)
Protoxalate de fer.... 0 gr. 25 par jour.

Puis la dose de cacodylate de soude est élevée à 10 centigrammes, et à partir du 15 septembre, le protoxalate de fer est remplacé par l'électromartiol : 5 cmc. intramusculaire par jour.

Le 17 septembre, une transfusion de sang arsénobenzolé par voie intraveineuse est pratiquée avec le sang d'un cousin (100 cmc.).

Le 20 septembre, une nouvelle numération globulaire donne les résultats suivants :

Hématies.....	960.000
Hématoblastes.....	48.000

Cliniquement, l'état de la malade s'aggrave de jour en jour. Sa faiblesse devient extrême. L'alimentation est rendue impossible par des vomissements incessants. Sa température constamment supérieure à 37° présente de temps en temps des clochers jusqu'à 39° sans qu'aucun signe physique en donne la raison. Le poids de 45 kilogrammes à l'entrée s'élève à 51 kilogr. 500 malgré l'impossibilité de l'alimentation. Néanmoins on ne note aucun œdème. Le muguet fait son apparition.

Le 1^{er} octobre la malade meurt brusquement, en pleine lucidité, trois semaines après son entrée à l'hôpital, après six mois de maladie.

L'autopsie n'a pu être pratiquée par suite de l'opposition de la famille, »

IV

Anémies provoquées par le thorium X.

Observation X

P. EMILE-WEIL et ANTOINE LACASSAGNE,
Académie de Médecine, 3 mars 1925.

« D...x, quarante ans, ingénieur chimiste. Bonne santé habituelle, pas de syphilis. Avant et après son service militaire, en 1905, 1906 et de 1909 à 1914, préparateur à l'Ecole de Physique et de Chimie et à la Sorbonne, il travaille à des recherches chimiques concernant les corps radio-actifs. En 1916, il est rappelé du front dans une usine de radium.

A la fin de 1929, il entreprend avec son collègue D...r des manipulations de corps radio-actifs à vie courte, de la série du thorium dans le but d'établir des préparations destinées à la thérapeutique. Tous deux travaillent dans un laboratoire commun, dans lequel aucun dispositif de protection n'existe contre les rayonnements émis par les substances manipulées ou en réserve, ni pour l'évacuation de l'émanation du thorium qui se dégage dans le laboratoire mal ventilé. Depuis il a continué à travailler dans le laboratoire où il effectue l'extraction hebdomadaire du thorium X.

Début de la maladie en juillet 1924 : fatigue, essouffle-

ment à l'effort. En août, troubles digestifs : vomissements bilieux, diarrhée, perte de l'appétit ; puis amaigrissement, décoloration du teint. Depuis novembre, bourdonnements d'oreilles, tendances syncopales. saignement facile des gencives.

Il entre à l'hôpital le 11 décembre 1924. Aspect de grand anémique avec pétéchies sur les membres inférieurs ; souffles systoliques fonctionnels de base et de pointe ; pression 13-6,5 ; pouls 100 ; température 38°-38°5.

Examen de sang : Hématies, 1 200.000 ; hémoglobine, 25 ; valeur globulaire, 1,04. Pas d'hématies nucléées ou altérées.

Leucocytes, 4.600.	Polynucléaires neutrophiles.	21 %
	Lymphocytes.....	5 —
	Moyens mononucléaires.....	13 —
	Grands mono	51 —
	Myéloblastes.....	4 —

Globulins, 50.000.

Temps de saignement très prolongé, hémorragie difficile à arrêter. Coagulation en douze minutes, pas de rétraction du caillot.

Trois transfusions les 13, 20, 27 décembre n'amènent qu'une amélioration insignifiante.

Le 2 janvier 1925, aggravation, troubles visuels (sensation de brouillard) ; pouls, 130 ; lipothymie.

Examen de sang : Hématies, 1.300.000 ; hémoglobine, 30 ; valeur globulaire, 1,15.

Leucocytes, 5.600.	Poly. neutr	22 %
	Poly. éosinophiles.....	1 —
	Poly. baso	1 —
	Lympho	9 —
	Mono.....	19 —
	Grands mono	43 —
	Myélocytes neutrophyles....	4 —
	Normoblastes et mégalo-	
	tes	4 —

A la fin de la journée, coma ; mort dans la nuit.

Autopsie : Putréfaction extrêmement rapide. Aucune lésion macroscopique viscérale. Pas de caillot dans le cœur.

A l'examen microscopique : Rate : pauvreté extrême de la pulpe rouge en éléments cellulaires. Moelle osseuse : tissu à larges mailles avec petits nids de cellules ; on trouve surtout des hématies et des leucocytes dont la plupart non granuleux ; assez nombreux normoblastes. Pas de mégacaryocytes. Présence de pigment abondant dans les cellules du réticulum des ganglions, de la rate, de la moelle osseuse et dans les cellules hépatiques. »

Observation XI

LAIGNEL-LAVASTINE et P. GEORGES,

Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 19 novembre 1926.

P... (Désirée), âgée de 37 ans, sans profession, entre à l'hôpital de la Pitié le 17 mars 1926 pour des symptômes d'anémie grave, consistant en essoufflement, palpitations à l'effort, pâleur.

Antécédents chargés : à 10 ans, Désirée a été obligée de garder le lit trois mois par des douleurs au niveau des articulations tibio-tarsiennes ; à 16 ans, crise analogue intéressant de plus les genoux ; à 21 ans, douleurs intercostales suivies de l'installation progressive d'une cyphose cervico-dorsale.

En 1922, à l'âge de 33 ans, syndrome douloureux de la région sous-costale gauche pour lequel elle reçoit vingt-sept injections de thorium X, à raison d'une injection par semaine. Puis après un arrêt de six semaines, nouvelle série de dix-huit injections. Chaque ampoule de thorium X était dosée à 300 microgrammes. Cette première série de 16.500 microgrammes est suivie d'une grosse amélioration, disparition complète des douleurs et état de santé parfait pendant un an environ.

En avril 1925, cependant, les douleurs réapparaissent, mais avec un maximum au niveau de la région lombaire. On reprend alors les injections de thorium X à la dose de 200 microgrammes par ampoule. Mais ces injections sont, cette fois, très mal supportées et, dès la première, la malade éprouve une sensation de fatigue générale, de pesanteur, d'engourdissement dans les membres inférieurs, est prise de diarrhée incoercible, tous symptômes qui obligent à cesser le traitement après la cinquième piqûre. La malade présente à partir de ce moment une pâleur marquée du visage, de l'asthénie, des douleurs persistantes.

En septembre 1925, une nouvelle tentative par le même traitement est suivie d'une exagération de ces phénomènes avec palpitations, lipothymie, et au mois de novembre suivant la malade est hospitalisée pendant un mois. Un traite-

ment par le sulfarsénol est, à son tour, très mal supporté, s'accompagnant d'une poussée de fièvre à 39° après chaque injection, et un mois plus tard elle sort de l'hôpital sans aucune amélioration. Depuis le mois de décembre, elle garde le lit chez elle, ne se levant que quelques heures par jour et présentant alors rapidement des palpitations, une fatigue intense, du dérobement des jambes, qui l'obligent à garder un repos presque absolu. Enfin le 17 mars 1926, elle entre à l'hôpital.

A l'examen, pâleur intense, creuse des téguments, décoloration des muqueuses révélant une anémie grave dont les signes fonctionnels sont très marqués : vertige lors du moindre mouvement, dyspnée, palpitations, sensation de brouillard devant les yeux. Température normale oscillant entre 37° et 37°8.

Cyphose dorsale supérieure avec très peu de scoliose, lordose dorsale inférieure et lombaire, s'accompagnant d'une importante déformation thoracique secondaire.

Souffle systolique de la pointe se propageant peu dans l'aisselle. Pouls petit, inégal à 120. T. A. 14-7 au Pachon. Foie normal. Rate ni palpable, ni perceptible. Réflexes normaux. Pas de troubles digestifs, appétit conservé. Pas d'albuminurie. Règles régulières, mais abondantes. Tendance marquée aux ecchymoses ; le moindre traumatisme, la moindre chiquenaude déterminent des ecchymoses importantes. Par contre, ni pétéchies, ni hémorragies des muqueuses.

L'examen du sang donne à ce moment les résultats suivants : G. R. 1.800.000 ; G. B. 3.000 dont poly neutro 63 % ; éosino 2 %, grands mono 10 %, moyens mono 8 %, lympho

17 %. Hématoblastes 64.000. Hématies de taille et d'aspect normaux. Hb 30 % V. G. 0,83, temps de saignement 14', temps de coagulation 10', signe du lacet positif.

Réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang.

On institue un traitement par des injections de sérum physiologique et l'administration de protoxalate de fer.

Le 22 mars, première transfusion sanguine de 250 cmc. qui est bien supportée.

Le 26 mars, examen du sang : G. R. 1.610.000, G. B. 3.000, V. G. 30 à 35 %. A partir du 26 mars, la température augmente progressivement et irrégulièrement pour atteindre 40° le 2 avril. Cette fièvre ne s'accompagne par ailleurs d'aucun symptôme nouveau.

Le 3 avril, hémoculture qui est négative. La température baisse dès lors très progressivement pour revenir à la normale vers le 10 avril. Ce jour-là, seconde transfusion de 210 cmc.

Le 16 avril, examen du sang : G. R. 1.420.000, G. B. 4.000, Hb 20 à 30 % ; formule leucocytaire : poly 57 %, mono 22 %, lympho 21 %. A partir du 17 avril, la température oscille de nouveau entre 37°5 et 38°5.

Le 19 avril, examen du sang : G. R. 900.000, G. B. 4.000, hématoblastes 6.000, hémoglobine 10 à 20 %. Pas de modifications de la formule leucocytaire.

Le 20 avril, troisième transfusion de 250 cmc. de sang. Le 23 avril, examen du sang : G. R. 500.000, G. B. 2.000, hémoglobine indosable, formule leucocytaire sans variation.

Les signes fonctionnels ont pendant ce temps augmenté progressivement d'intensité, de légers œdèmes malléolaires

sont apparus et, le 26 avril, la malade meurt après un très court coma.

A l'autopsie, on trouve un minimum de lésions macroscopiques. Trois faits méritent seulement d'être retenus :

1° Un état de fragilité remarquable de tout le système osseux qui, par ailleurs, se présente avec un aspect spongieux réalisant par places un véritable aspect vacuolaire ;

2° Le petit volume de la rate qui, normale extérieurement et à la coupe, ne pèse que 60 grammes ;

3° Quelques plaques calcaires sur l'aorte, au niveau de la partie ascendante de la crosse et de la bifurcation aortique.

L'examen histologique de la rate a montré une légère sclérose pulpaire due sans doute à l'action du produit radio-actif. Les corpuscules de Malpighi étaient normaux.

L'examen osseux a montré dans les mailles larges du tissu osseux des hématies et des leucocytes, sans mégacaryocytes.

**Anémies provoquées par une peinture
lumineuse contenant un mélange
de radium, misothorium et radiothorium.**

Observation XII

F. L. HOFFMANN, 1925 (*Journal American
Medical Association*, t. 85).

Miss C..., est malade depuis près de trois ans. Elle présentait d'abord de l'inflammation des gencives, puis apparut une nécrose lente du maxillaire avec expulsion de plusieurs dents. Depuis le commencement de ces accidents, elle est anémique et d'une manière aussi accentuée que maintenant. Elle persiste à se trouver très bien, mais la destruction du maxillaire progresse et ses accidents la conduisent probablement vers une issue fatale. L'examen du sang a montré : G. R. : 1.180.000, Hb : 25 %, V. G. : 1,1, G. B. : 4.700. Formule leucocytaire : poly 58 %, petits lymphocytes 40 %, grands lymphocytes 2 %, éosino 0 et baso 0 ; on a compté 200 cellules. La majorité des hématies est constituée par des macrocytes et il y a quelques polychromatophiles.

Observation XIII

H. S. MARTLAND, P. CONLON et J. P. KNEF (*Journal American Medical Association*, 1925, t. 85, p. 1769).

Femme, âgée de 35 ans, travaillait comme peintre de cadrans depuis 1917 et avait l'habitude de pointer ses pinceaux avec les lèvres un très grand nombre de fois chaque jour. En 1923, elle ressent des douleurs analogues à des névralgies dans la jambe gauche. En 1924, les douleurs s'accroissent, elle prend une canne pour marcher. En mars 1925, apparition de lésions simulant la pyorrhée alvéolo-dentaire ; elle cesse de travailler comme peintre de cadrans. En juin 1925, trois semaines avant sa mort, elle s'aperçoit qu'elle se fatigue facilement. Une semaine plus tard, ses dents deviennent douloureuses, ses gencives commencent à saigner ; elle est très faible. Une semaine avant sa mort, elle apparaît très anémique et prostrée. Lésions prononcées des gencives, parotidite gauche, G. R. 1.400.000 ; Hb 33 % ; V. G. > 1 ; G. B. 400 dont poly 40 %, lympho 58 % ; histocytes 2 % ; anisocytose marquée, un quart de globules rouges sont des macrocytes ; polychromatophilie modérée ; hématies à granulations basophiles rares ; normoblastes et myéloblastes exceptionnels : diminution très marquée des plaquettes ; leucopénie très intense, à prédominance de lymphocytes, avec présence de quelques cellules des séries myélo et leuco-blastiques. Dans le sérum sanguin, index ictérique de 4, 3 (normale de 4 à 6), réactions directe et indirecte de Van den Bergh négatives.

Elle est alors hospitalisée. Prostration très marquée.

Lésions hémorragiques et nécrotiques de la bouche, des gencives, du voile du palais, des joues. Pâleur, mais pas d'ictère. Quelques larges placards purpuriques sur les membres inférieurs. Souffle anémique de la base du cœur. Foie et rate non palpables. Pas de ganglions perceptibles, sauf ceux du côté gauche du cou. Réflexes normaux.

Pouls 120, respiration 20, pression artérielle 10,5-6,5. Pendant tout son séjour à l'hôpital, température du matin aux environs de 38°5, celle du soir entre 39°5 et 41°. Pas d'azotémie. Albuminurie variant de 1 à 3 grammes. Lésions buccales rapidement⁺ extensives. Hémorragies de la bouche comme dans une leucémie aiguë. Purpura des membres inférieurs et de l'abdomen. Délire. Mort.

Les examens de sang suivants ont été faits pendant son séjour à l'hôpital :

Date	G. R.	Hb %	G. B.	Poly %	Lympho %	Eosino %	Histiocytes
12.....	1.344.000	24	960	52	46	1	1
13.....	1.064.000	20	840	33	63	0	4
13.....	Transfusion sanguine de 750 cc. et injection de 250 cc. de solution de Ringer modifiée.						
15.....	1.474.000	30	760	30	70	0	0
16.....	1.424.000	28	840	33	65	0	2
17.....	1.440.000	26	880	20	80	0	0
17.....	Décès.						

Autopsie. — Peau d'une pâleur cireuse, purpura des membres inférieurs.

Dans la bouche, les six dents antérieures de la mâchoire

inférieure sont tombées et l'on peut exprimer une grosse quantité de pus des gencives. Muqueuse du palais et du voile nécrosée. La parotide gauche ne présente pas de foyer purulent. Nécrose commençante du bord alvéolaire du maxillaire inférieur.

Graisse sous-cutanée bien conservée ; tissu musculaire d'un rouge pâle. Petites taches purpuriques sur la muqueuse de la trachée, dans l'épaisseur du myocarde, à la surface du mésentère et du péritoine pelvien.

Rate gris rougeâtre, mesurant $14,5 \times 8 \times 3$ cm. Pulpe ferme, d'un rouge clair ; tissu lymphoïde à peine visible.

Foie normal. Reins normaux. Endomètre épais et rouge foncé.

Moelle osseuse des vertèbres lombaires rouge clair avec des taches rouge foncé. Sur toute la longueur des diaphyses fémorales, moelle rouge foncé.

Examen histologique. — La rate et la moelle présentent un aspect histologique semblable à ce qu'on voit dans l'anémie pernicieuse avec cette différence qu'on ne voit à peu près pas de destruction des globules rouges par les histocytes (hématophages) emplissant la moelle et les sinus de la rate. De plus les dépôts d'hémosidérine dans la rate, le foie, le cœur, les reins, ne sont pas aussi prononcés que dans beaucoup de cas d'anémie pernicieuse.

Il y a remplacement complet de la moelle graisseuse du fémur par un tissu se régénérant activement, en hyperplasie du type mégaloblastique. Dans la rate, les follicules de Malpighi sont atrophiés, certaines artérioles terminales sont à peine entourées d'un manteau de lymphocytes. Dans le foie, petite quantité de pigment d'hémosidérine dans cer-

taines cellules de Kupffer et dans les portions périphériques des lobules. Les espaces portes sont enchâssés dans un tissu fibro-plastique pauvre en cellules ; mais la sclérose ne s'étend pas dans le parenchyme hépatique.

Epreuves électroscopiques pratiquées pendant la vie. —

On utilise un électromètre du type Wulf, d'une sensibilité de 0,001 microcurie.

On le place d'abord à proximité de la malade. Alors qu'avant l'épreuve, la chute normale est de dix divisions par heure, une différence de 4 divisions par heure est produite par la présence des radiations pénétrantes émanant du corps de la malade.

On étudie ensuite l'air expiratoire de la malade, préalablement desséché pour éviter toute cause d'erreur. Au lieu d'une chute normale de 5 divisions, on obtient une chute de 20,4 divisions en trente minutes. Cette différence de 15,4 divisions est due à l'ionisation produite par l'émanation contenue dans l'air expiré.

Epreuves électroscopiques pratiquées après la mort sur

les viscères et les os. — Les principaux organes sont desséchés, incinérés et étudiés à l'aide d'un électromètre à rayons γ . Le foie, la rate, les reins, le cœur, la moelle des fémurs et des vertèbres lombaires présentent une radio-activité faible, mais nette, le maxillaire inférieur et les deux fémurs une radio-activité pénétrante considérable. Des mesures de contrôle sont faites avec un électroscope à feuilles. La chute normale représente le temps pris par la feuille pour parcourir en entier l'échelle de l'électroscope. On obtient les résultats suivants :

Foie : Chute normale 2 min. 20 secondes ; Chute durant l'épreuve : 2 minutes.

Moelle osseuse : Chute normale 2 min. 18 secondes ; Chute durant l'épreuve : 1 min. 15 secondes.

Rate : Chute normale 2 min. 21 secondes ; Chute durant l'épreuve : 26 secondes.

Corticale osseuse : Chute normale 2 min. 18 secondes ; Chute durant l'épreuve : 1 min. 21 secondes.

Toute la matière représentant le maxillaire inférieur et les deux fémurs est placée près de l'électromètre γ . On obtient les résultats suivants : Chute normale : 28 minutes ; chute durant l'épreuve : 22 minutes 43 secondes.

Le rayonnement α est surtout marqué pour la rate, la moelle osseuse, l'os cortical et le foie. Il manque à peu près dans le poumon, le cœur et les reins.

Exposition de plaques photographiques. — Des films dentaires pour rayons X sont adaptés aux os et de petites pièces de plomb interposées. Le développement fait apparaître l'ombre exacte des pièces métalliques interposées après une exposition de six semaines pour le fémur, et après une exposition réduite à six heures pour le maxillaire inférieur.

Observation XIV

H.-S. MARTLAND, P. CONLON et J.-P. KNEF (*Journal American Medical Association*, 1925, t. 85, p. 1769), H.-S. MARTLAND (*Archives of Pathology*, octobre 1926, p. 465).

Malade de 24 ans, hospitalisée en mai 1925 pour anémie chronique et nécrose extensive du maxillaire inférieur. Travaille depuis sept ans comme peintre de cadrans. Deux

ans auparavant, elle a présenté des douleurs de dents ; quelques dents ont été extraites. Depuis, nécrose persistante et progressive du maxillaire inférieur, anémie ; perte de poids, douleurs intermittentes dans les jambes.

A son entrée, malade très amaigrie et très pâle. Nécrose extensive des maxillaires inférieur et supérieurs avec fracture du maxillaire inférieur du côté droit, vers le milieu du corps. Suppuration marquée des gencives. Beaucoup de dents manquent ou sont branlantes ; une des alvéoles communique avec l'antra droit. Souffle systolique doux, anorganique. Pouls petit, rapide et irrégulier. Pression systolique 10,5. Les ganglions, la rate, le foie ne sont pas palpables. Réflexes normaux.

Le sang présente une anémie profonde, une valeur globulaire ordinairement plus grande que l'unité, une grosse anisocytose avec de nombreux macrocytes, une polychromatophilie légère, de rares hématies granuleuses, un nombre réduit d'hématies nucléées et de rares myéloblastes. Ni purpura, ni hémorragies. Les examens de sang sont donnés dans le tableau suivant :

G. R.	Hb%	V. G.	G. B.	Poly%
964.000	20	—	2.400	64
Transfusion sanguine de 650 cmc. par la méthode directe.				
1.952.000	32	+	2.600	69
1.984.000	34	+	2.640	56
1.544.000	28	+	3.000	61
1.664.000	30	+	2.480	60
980.000	24	+	2.100	65

Pas d'hyperbilirubinémie : index ictérique de 5. Réactions

de Van den Bergh, directe et indirecte, négatives. Temps de coagulation : 13 minutes, par la méthode intraveineuse. Temps de saignement normal. Pas d'augmentation de la fragilité globulaire.

Trace d'albumine dans les urines.

Anémie progressive, nécrose extensive des maxillaires. Elle meurt environ trois ans après le début de la maladie, emportée par une broncho-pneumonie terminale.

Autopsie. — Remplacement étendu de la moelle grasseuse adulte normale par une moelle rouge régénérative. La moelle des fémurs est rouge foncé d'un bout à l'autre ; les lésions sont plus prononcées que dans les cas les plus caractérisés d'anémie pernicieuse. Histologiquement la moelle contient un nombre énorme de cellules rouges nucléées, normoblastes et mégakaryocytes, et présente une régénération du type mégakaryoblastique. Mégakaryocytes normaux, éosinophiles nombreux. La moelle est parsemée de petits placards constitués par des dépôts d'hémossidérine. Dans la rate, le foie, le cœur et les reins, les dépôts d'hémossidérine manquent complètement ou ne sont présents qu'en très petite quantité.

Epreuves électroscopiques pratiquées pendant la vie. — L'étude de l'air expiratoire desséché puis introduit dans la chambre d'ionisation d'un électromètre fournit les résultats suivants :

33,5 divisions pendant les 1 ^{res}	10 minutes
16,2 —	2 ^{es} —
15,7 —	3 ^{es} —
16,6 —	4 ^{es} —
17,7 —	5 ^{es} —
<u>99,7</u> —	<u>50</u> —

Chute normale : 8,5 divisions en 50 minutes. Il y a une plus grande chute pendant les première et seconde périodes de dix minutes que dans les suivantes, parce que l'air expiré contient un mélange d'émanations produites par le mésothorium, ses produits de désintégration et le radium.

Etude de la radio-activité au moyen de l'électroscope à rayons α sur les organes incinérés. — Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Os : 3 jours après, 220 subdivisions par heure de plus que la chute normale.

Rate : 1 mois après, 365 subdivisions par heure de plus que la chute normale.

Foie : 1 mois après, 40 subdivisions par heure de plus que la chute normale.

Tractus gastro-intestinal : 1 mois après, 23 subdivisions par heure de plus que la chute normale.

Autres organes : 1 mois après, pratiquement pas de radio-activité.

C'est donc dans les os que la fixation des substances radio-actives est la plus importante. Le foie et la rate, en tant qu'organes de fixation importants du système réticulo-endothélial, contiennent des substances radio-actives mais en petite quantité. Les autres organes n'en contiennent pratiquement pas. Le tractus gastro-intestinal n'en contient plus qu'une quantité presque négligeable.

Extraction chimique des substances radio-actives. — En traitant les os, on trouve environ 150 microgrammes dans le squelette entier, dont 70 % de mésothorium.

Méthode autohistoradiographique de Lacassagne. — Les

blocs d'inclusion du cœur, du foie, de la rate, des reins et du tractus gastro-intestinal ne montrèrent pas de radio-activité après quatre à cinq semaines d'exposition sur une plaque photographique.

L'exposition des blocs du fémur et du maxillaire inférieur est limitée à vingt-et-un jours. Dans le maxillaire inférieur, les substances radio-actives se déposent en points de concentration isolés et non d'une manière diffuse. L'autoradiographie du fémur montre la tendance de la plus grande partie des substances radio-actives à se fixer dans l'os compact près de la périphérie de l'os.

Observation XV

G. S. REITTER et H. S. MARTLAND, 1926 (*The American Journal of Roentgenology and Radiumtherapy*, t. XVI).

Chimiste âgé de 36 ans. Avant de recourir à des mesures protectrices, maniait à découvert des substances radio-actives, se trouvant souvent exposé à des substances radio-actives détubées.

Environ un an avant sa mort, commence à se sentir fatigué. Affaiblissement progressif. Pas de perte de poids. Le 13 mai 1925, un mois avant sa mort, son état s'aggrave brusquement et il est incapable de quitter son lit.

A l'examen, pâleur marquée de la peau et des muqueuses. Ni purpura, ni pétéchiés. Aux phalanges terminales de trois des doigts de chaque main, hyperkératose et atrophie de la peau dues à d'anciennes brûlures par le radium.

Temp. 38°3, pouls 82, resp. 20, pression artérielle 9-4. Souffle anémique doux de la base du cœur. Poumons nor-

maux. Foie et rate non palpables. Matité splénique normale.

Pas de ganglions palpables. Babinski léger bilatéral. Réflexes rotuliens un peu exagérés. Pas de troubles sensitifs. Pas d'œdème. Pas d'hémorragies des muqueuses. Légère dyspnée.

Examen du sang : G. R. : 2.150.000 ; Hb : 30 % ; V. G. : 0, 69 ; G. B. : 3.400 dont Poly 51 %, Lympho 46 %. Poikilocytose, anisocytose, macrocytose et microcytose, normoblastes rares. Pas de cellules blanches anormales.

Hospitalisé le 16 mai pour transfusion du sang, on n'obtient qu'une amélioration insignifiante. Pendant les trois semaines de séjour à l'hôpital, on fait les examens suivants :

Date	G. R.	Hb %	V. G.	G. B.	Polynucléaires	Mononucléaires	Histiocytes
16 mai.	2.880.000	35	0,62	4.000	48	48	3
16 mai.	Transfusion de 500 cc. par la méthode de Linderman.						
25 mai.	2.952.000	44	0,75	3.960	34	62	3
30 mai.	Transfusion de 700 cc.						
3 juin.	2.672.000	36	0,68	2.920	26	70	3

La température, de type infectieux, oscille entre 37°7 et 40°5. Pas de frissons, sauf à la fin. Hémoculture négative.

Le 20 mai, pétéchies sur le tronc et les jambes. L'examen ophtalmoscopique montre une petite hémorragie rétinienne de l'œil droit. Celle-ci disparaît en cinq jours.

Le Babinski disparaît. L'état s'aggrave progressivement. Le 5 juin temp. 41°, pouls 150, respiration 60. L'examen

montre une péricardite nette et des signes de broncho-pneumonie terminale.

Pendant toute sa maladie, le malade a perdu peu de poids. Il garde son intelligence intacte jusqu'à la fin. A aucun moment, il n'y eut d'hémorragies des muqueuses ni de tendance hémorragique en dehors des pétéchie et de l'hémorragie rétinienne.

Autopsie. — Pâleur remarquable des téguments et des muqueuses. Petites taches purpuriques du cou. La graisse sous-cutanée est conservée, les muscles sont d'un rouge plutôt foncé. Les poumons présentent des lésions de broncho-pneumonie et le cœur de petites hémorragies sous l'endocarde du ventricule gauche.

La rate est d'une taille trois fois moindre que celle d'une rate d'adulte. A la coupe, elle est ferme, de couleur rouge clair, et les follicules de Malpighi sont à peine visibles. Le tissu intersticiel prédomine. Le tissu splénique présente l'aspect d'une hyperplasie fibreuse diffuse avec atrophie des follicules.

Les surrénales, les reins, le foie, l'aorte, la vessie ne présentent rien de bien particulier.

La moelle est de couleur rouge vif, sur une section costale. Même couleur rouge vif dans les corps des vertèbres lombaires.

On porte le diagnostic anatomique d'anémie aiguë du type régénératif.

Histologie. — La moelle des vertèbres lombaires montre une régénération érythroblastique marquée. Elle est presque entièrement constituée de groupes très serrés d'érythrocytes, parmi lesquels on trouve de nombreux normoblastes

et peu de mégatoblastes. Les groupes de leucoblastes pour la formation des leucocytes granuleux sont pratiquement absents. Pas de leucocytes granuleux, ni de leurs cellules-souches. Pas de tissu lymphoïde dans la moelle. Il y a beaucoup d'hémosidérine.

La rate présente une hyperplasie diffuse avec atrophie des éléments lymphoïdes. Le tissu lymphoïde est très rare autour des artérioles terminales. Dans la pulpe splénique, dépôt modéré d'hémosidérine et nombreux érythrocytes.

Dans le foie, légers dépôts d'hémosidérine. Pratiquement pas d'hémosidérine dans le myocarde, une petite quantité dans la corticale du rein.

Dans les poumons, lésions de broncho-pneumonie. Dans beaucoup d'alvéoles, l'exsudat consiste surtout en globules rouges avec une grosse quantité de fibrine. Dans ces alvéoles grosse quantité d'hémosidérine.

Epreuves électroscopiques pratiquées pendant la vie. — Un échantillon d'urine examiné à l'électroscope ne montre aucune radio-activité, ni dans le gaz situé au-dessus de l'échantillon, ni dans le résidu après évaporation.

Examen électroscopique quantitatif des organes retirés à l'autopsie — Les déterminations électroscopiques furent faites par H. Barker sur les organes desséchés et pulvérisés. On mesura le rayonnement α et les résultats furent exprimés en quantité équivalente de radium appréciée d'après le nombre de particules α émises par gramme et par seconde, sauf dans quelques cas où la quantité actuelle de radium fut déterminée. Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous.

En considérant que la cendre de vertèbre lombaires et

ANALYSE ÉLECTROSCOPIQUE DU CAS RAPPORTÉ : POIDS DU CORPS, 75 KILOGRAMMES

Organe	Poids total d'organe en gr. (approximativement)	Poids de tissu employé en gr.	Substance réduite par dessèchement en gr.	Activité exprimée en radio-éléments gr. pour gr.	Radium-élément actuel gr. pour gr.	Autres corps c'est-à-dire misothorium et dépôts actifs gr. pour gr.	Quantité équivalente d'éléments radio-actifs calculée pour l'organe entier
Poumons	1.400	933,32	P. D. 54	$7,6 \times 10^{-9}$	$3,25 \times 10^{-9}$	$4,35 \times 10^{-9}$	$5,7 \times 10^{-5}$ 0,57 μ gr.
Os	9.800	450 3 L. V.	P. G. 25	$1,36 \times 10^{-9}$	$5,00 \times 10^{-9}$	$8,6 \times 10^{-9}$	$5,1 \times 10^{-5}$ ou 0,51 μ gr.
Rate	260	173,2 (2/3)	25	$1,1 \times 10^{-8}$	$4,75 \times 10^{-10}$	$1,05 \times 10^{-9}$	$1,4 \times 10^{-5}$ ou 1,400 μ gr.
Foie	1.800	1.200 (2/3)	200	Environ un quarantième aussi active que l'os gr. pour gr.	rien	rien	$1,0 \times 10^{-9}$ ou 0,001 μ gr.
Tractus G. I.	—	Entier	—	rien	rien	rien	
Cœur	300	250	33	rien	rien	rien	
Reins	300	300	90	rien	rien	rien	

représentative de l'ensemble du tissu osseux du corps et que le poids total de celui-ci est de 9.800 gr., un simple calcul indique que l'équivalent de 14 microgrammes d'éléments radio-actifs étaient distribués dans l'ensemble. L'analyse montre qu'une petite proportion seulement de cette quantité, à peu près 5 %, est constituée par du radium. Le complément est dû aux radiations α du mésothorium et aux produits de dégradation du radium et du mésothorium.

Observation XVI

F.-B. FLINN, 1928

(*Boston Medical and Surgical Journal*, t. 197).

La malade a été employée pendant environ un an à peindre des cadrans avec une peinture lumineuse, dans une fabrique de montres, cinq ans avant d'être vue par Flinn. Peu de mois après avoir quitté son emploi, elle s'aperçoit que ses gencives sont toutes blanches et reçoit un traitement qui, à ses yeux, paraît couronné de succès. Seize à dix-huit mois avant de voir Flinn, ses incisives inférieures deviennent branlantes, ses gencives se décollent et saignent facilement ; on peut en exprimer du pus. Enfin dans les dernières semaines, on extrait les deux petites molaires et la première molaire inférieure gauche, le maxillaire est dénudé, une tuméfaction développée sur le maxillaire envahit la face et la région temporale. Quand Flinn voit la malade pour la première fois, elle ne peut ouvrir la bouche que d'un demi-centimètre environ. La gencive est enflammée et légèrement sensible. Le bord alvéolaire est dénudé et d'aspect nécrosé. La seconde molaire tout à fait

branlante est extraite quelques jours plus tard. Le côté droit est moins malade que le gauche. La radiographie du maxillaire montre une aire de destruction osseuse dans la région des dents manquantes et plusieurs taches mal limitées de résorption osseuse ou au contraire de calcification exagérée.

En dehors de ces signes, il existe de la pâleur, une légère perte de poids, une fatigabilité augmentant progressivement. De plus la malade a eu des douleurs dans les jambes quand ses premiers troubles ont apparu, mais la radiographie ne décèle aucune modification des os.

A la date de son entrée à l'hôpital, le sang montre : G. R. : 3.100.000 ; Hb : 35 % ; G. B. : 6.100 ; et une formule leucocytaire normale : 64 % de polynucléaires et 26 % de lymphocytes. On fait une transfusion sanguine et deux mois plus tard, l'état du sang présente une amélioration : G. R. : 3 600.000 ; Hb 55 %. On opère la malade pour sinusite de l'antre. A la suite de l'opération, G. R. : 1.600.000 ; Hb 35 %. On fait deux transfusions et un mois plus tard les hématies sont remontées à 3.700.000 et l'hémoglobine à 52 %. Il n'y a plus de modifications spéciales du nombre des globules sanguins depuis ce moment jusqu'à la mort survenue trois mois après. A ce moment il y a : G. R. : 4.000.000 ; Hb 50 % G. B. 6.000 avec une formule leucocytaire normale.

L'autopsie montre, outre les lésions maxillaires, une anémie secondaire assez marquée avec moelle osseuse aplastique.

L'épreuve électroscopique a montré dans ce cas que le

corps contenait approximativement 100 microgrammes de substances radio-actives.

Observation XVII

H. S. MARTLAND, 1929 (*Journal American Medical Association*, vol. 92).

Le Dr Sabin von Sochocky est mort le 14 novembre 1928 d'anémie aplastique ou arégénérative. Il avait été autrefois directeur technique de la compagnie dans laquelle Martland a observé les autres cas qu'il a publiés.

De 1913 à 1921, il extrait personnellement environ 30 gr. de radium du minerai. Il est continuellement exposé à un rayonnement extrêmement pénétrant et à l'inhalation de poussières dans des laboratoires de cristallisation. De 1919 à 1920, il est exposé dans une petite pièce à un rayonnement considérable venant de grosses quantités d'émanations par inhalation et ingestion et à des poussières très riches en radium, mésothorium et corps semblables.

Depuis 1921, il est exposé de temps à autre à un rayonnement pénétrant d'origine externe de la part de radium utilisé dans un but thérapeutique. Il a une radiodermite extensive des doigts des deux mains. Il a également une nécrose considérable du maxillaire avec lésions buccales et dans un moment, il est absolument anémique. Pourtant il peut lutter contre l'anémie et l'infection buccale par des mesures d'hygiène et en vivant un certain temps à de hautes altitudes.

En 1925, il donne de précieux conseils pour la mesure des quantités de substances radio-actives contenues dans les os

prélevés à l'autopsie. En juin 1925, il crée une technique pour l'étude de l'air expiratoire des malades intoxiqués ; pour contrôler l'une de ses expériences, il recherche l'émanation dans son propre air expiratoire et en découvre une plus grande quantité que chez aucun des malades vivants. Plus tard, quand il souffle son air expiratoire sur une solution de sulfure de zinc, on voit des étincelles trop nombreuses pour être comptées.

Il reste dans un bel état de santé et capable de travailler jusqu'en août 1928 où il devient extrêmement faible, pâle et dyspnéique. L'examen du sang montre : G. R. : 1.720.000 ; Hb : 28 % ; G. B. : 4.000 dont 48 % de polynucléaires. Plaquettes rares ; pratiquement pas de réticulocytes. Hématies de taille et d'aspect normaux, pas de polychromatophilie. Depuis cette époque jusqu'à sa mort survenue trois mois et demi plus tard, le tableau clinique ressemble à celui de la phase terminale d'une anémie aplastique. On le maintient vivant grâce à treize transfusions de sang, faites à des intervalles de huit à trois jours et d'une valeur de 450 à 900 cmc. Les transfusions ne le soutiennent pas plus de quatre jours et les deux dernières ne lui apportent aucune amélioration. Pendant deux mois et demi, ses plaquettes restent au-dessous de 40.000 par mmc. et manquent pratiquement sur les étalements. Cependant avant les derniers jours, il n'y a pas de saignement en dehors d'une éruption finement purpurique des extrémités. L'index ictérique atteint une fois 6,8 et il y a une légère réaction de Van den Bergh indirecte. Les hémocultures sont constamment négatives. Finalement les leucocytes varient entre 1.800 et 2.500 avec disparition presque complète des polynucléaires à l'approche de la

mort. Des traitements variés, un large emploi du foie cru et cuit et d'extrait hépatique n'ont aucun effet ; l'absorption de foie fait seulement apparaître quelques réticulocytes sur les étalements. Immédiatement avant la mort, apparaissent une bronchopneumonie, des hémorragies rétinienne, des hémoptysies et de l'hématurie.

Etiologie.

Ces observations montrent qu'outre les rayons X, tous les corps radio-actifs susceptibles d'un usage suivi ont pu provoquer des anémies. Dans cette liste figurent le radium, le thorium X et pour les peintures de cadrans lumineux un mélange de radium, misothorium et radiothorium, où le misothorium fournit la plus grosse partie du rayonnement.

La plupart sont des intoxications professionnelles. Les rayons X atteignent les médecins. Parmi les victimes du radium on compte encore un médecin, des ingénieurs ou des manipulateurs, une employée chargée de transporter des tubes. Le thorium X a causé une anémie chez un ingénieur chargé de l'isoler. Tous les accidents dus à la peinture des cadrans lumineux se sont produits dans le personnel d'une même usine de New-Jersey.

Les anémies consécutives à un traitement sont presque toujours dues aux rayons X. Il en a pourtant été publié des cas dus au thorium X et même au radium (Whitchner).

L'âge, le sexe ne paraissent avoir aucune influence. Enfants comme adultes, femmes et hommes peuvent présenter une anémie grave s'ils sont exposés au rayonnement pathogène.

La durée, l'intensité de l'irradiation ont seules une importance. Les radiologues avaient eu ordinairement une longue durée d'activité professionnelle, 12, 14, 18 ans. Dans plusieurs observations, il est indiqué que l'anémie est apparue peu après l'utilisation d'une ampoule produisant des rayons durs. Dans les cas causés par le radium, le maniement avait duré presque aussi longtemps. Seules sont notablement plus courtes les périodes d'exposition à un rayonnement intense dans un but thérapeutique. Dans les professions favorisant l'absorption d'une substance radio-active l'irradiation est beaucoup plus longue qu'il ne semble à première vue puisqu'elle se prolonge en réalité même après la cessation du travail. C'est ainsi qu'une malade de Flinn qui ne présentait d'ailleurs pas une anémie typique, portait encore une quantité d'environ 100 microcuries de substances radio-actives cinq ans après avoir quitté son travail.

Enfin il est remarquable que la majorité des malades avaient commencé par présenter des signes locaux : atrophie testiculaire des radiologues, radio-dermites des sujets exposés au radium ou aux rayons X, lésions buccales nécrotiques des peintres de cadrans lumineux. Ces accidents auraient dû servir de signes d'alarme.

Signes et Evolution de l'Anémie grave par corps radio-actifs ou par les Rayons X.

Le début de l'anémie est insidieux. Il n'y a pas de signes permettant d'affirmer qu'une anémie perniciose va apparaître. Puis brusquement en quelques semaines, quelques mois au plus, l'anémie se découvre, se développe et mène le malade à la mort.

L'anémie surprend toujours. En effet, bien des auteurs ont étudié et décrit des modifications légères du sang surtout chez des sujets exposés aux radiations par leur profession. La plupart s'améliorait rapidement après quelques semaines de repos à l'abri des radiations, quelques unes étaient plus tenaces. Chez aucun de ces sujets on n'a signalé ultérieurement le développement d'une anémie perniciose.

Chez les malades présentant une anémie perniciose les modifications sanguines sont au contraire très tardive. Rien ne fait prévoir l'anémie. L'état antérieur du sujet ne semble apporter aucune prédisposition. Dans la troisième observation de Mottram, on signale, cependant que le malade présentait antérieurement une leucocytose à mastzellen à laquelle on ne peut attacher actuellement aucune si.

gnification précise. Dix mois avant le début de l'anémie à laquelle il allait succomber, le Dr Nordentoft exposé aux rayons X depuis douze ans présentait 4 600.000 hématies et 5000 leucocytes à l'examen du sang. Trois mois avant le début de sa maladie, six mois avant sa mort, le malade de Larkins ne présentait aucun signe clinique d'anémie et son sang contenait encore 4.200.000 hématies et 7.200 leucocytes.

Dans la plupart des cas le sang présente des altérations déjà très marquées lorsque le malade consulte pour la première fois. Cela pourrait s'expliquer, si l'on suit l'interprétation de Martland, par l'action stimulante exercée par les radiations sur l'organisme avant d'épuiser définitivement les centres sanguiformateurs.

Pourtant dans bien des cas, les malades ont déjà subi des accidents dus indéniablement aux radiations. Le Dr Nordentoft avait remarqué depuis plusieurs années une atrophie des testicules. Dans quatre autres cas les malades avaient eu des lésions cutanées plus ou moins marquées. Comme l'a raconté M. N. Fiessinger au cours de la discussion qui suivit la présentation de l'observation de MM. Brulé et Boulin à la Société médicale des Hopitaux, c'était aussi le cas de Dominici dont les cuisses étaient pigmentées au niveau des poches de pantalon. Chez les peintres de cadrans américains les lésions buccales ont toujours précédé l'anémie.

D'ailleurs une soustraction momentanée à l'action

des radiations, si elle ne doit pas être définitive semble plus néfaste qu'utile. Il semble que l'organisme est particulièrement sensible à la reprise de l'irradiation interrompue. C'est à leur retour de vacances que deux des malades de Mottram présentèrent leurs premiers signes d'anémie. C'est à l'occasion de la première injection d'une nouvelle série que la malade de MM Laignel-Lavastine et George présenta les premiers signes d'intolérance au thorium X.

Le début peut être marqué par de la fatigue, de la dyspnée, des troubles visuels, des douleurs tibiales. Dans la moitié des cas, c'est la pâleur qui constitue le premier signe.

A partir du moment où l'anémie est découverte, l'évolution se poursuit avec une telle uniformité dans toutes les observations qu'on les croirait calquées les unes sur les autres.

Les signes généraux s'accroissent rapidement. Le malade de plus en plus pâle prend un teint jaune citron. La fatigue, l'asthénie, la dyspnée au moindre effort, le clouent au lit et le cas du Dr Tiraboschi qui put accomplir sa besogne journalière jusqu'à la veille de sa mort est tout à fait exceptionnel.

Les troubles digestifs sont peu marqués et assez banaux. Ils se bornent en général à de l'anorexie parfois une anorexie élective pour les aliments carnés ; plus rarement il y a des vomissements. Le chimisme gastrique fit constater de l'achylie chez le Dr Nordentoft, mais les signes fonctionnels, s'il

y en avait, ne sont pas mentionnés dans cette observation. La diarrhée paraît assez spéciale à l'intoxication par le thorium X, surtout au début ; elle est signalée dans les deux observations où ce corps est à l'origine des accidents.

Les troubles nerveux sont eux aussi peu importants. Martland insiste sur les douleurs précoces des membres qu'il attribue à une suractivité médullaire. Les douleurs plus tardives seraient au contraire névritiques.

Les accidents encéphaliques sont rares. Des troubles passagers de la mémoire sont pourtant signalés dans l'observation de Larkins, du délire dans celle de Martland, Conlon et Knef. Le malade garde ordinairement sa lucidité jusqu'au bout.

Les troubles sensoriels sont plus fréquents, ils consistent en bourdonnements d'oreille, en vertiges, en affaiblissement précoce de la vue et enfin en hémorragie rétinienne trois fois signalées.

Malgré tout, il n'y a pas d'amaigrissement, sauf parfois les derniers jours. Et même la malade de MM. Brulé et Boulin malgré une anorexie complète et une alimentation insignifiante augmenta de 6 kgr. 500 sans que des œdèmes soient cliniquement appréciables.

La température est souvent élevée, indépendamment de toute infection secondaire. Elle oscille ordinairement autour de 38-38° 5 avec des clochers à 39° ou 40° et même 41° ; parfois il se fait une élé-

vation progressive suivie d'une descente étagée sur plusieurs jours.

Le pouls bat autour de 90 ou 100 et s'accélère parallèlement à la température.

La tension artérielle peut être basse, mais des chiffres normaux ne sont pas rares dans les cas les plus graves : 13-6,5, 12-9, trois semaines avant le décès, 14-7 un mois avant dans un troisième cas.

En dehors de la pâleur, les signes physiques sont pauvres.

Au niveau du cœur, toutes les observations contenant un examen du malade mentionnent l'existence de souffles anémiques. Seule la première observation de Mottram fait exception, mais elle signale une endocardite infectieuse : il n'est pas indiqué si une hémoculture a été faite et l'autopsie n'a pas été pratiquée.

Les poumons ne présentent rien de particulier.

Le foie n'est ni douloureux ni augmenté de volume.

La rate est également normale, elle n'est pas palpable ; il n'y a pas de matité anormale.

Il n'y a pas d'adénopathie.

Les urines sont normales ; tout au plus présentent-elles un peu d'albumine à la période terminale de certains cas.

Les phénomènes hémorragiques n'occupent qu'une

place secondaire dans le tableau clinique, mais ils ne sont cependant pas rares.

Ils consistent en épistaxis, en gingivorragies, plus rarement en hématuries.

Les gingivorragies qui sont constantes chez les peintres de cadrans, tiennent dans ce cas autant à l'état local qu'à l'anémie. C'est encore le lieu de rappeler les hémorragies rétiniennes. La malade de M. Laignel-Lavastine faisait des ecchymoses à tout propos ; des pétéchies, du purpura des membres inférieurs sont signalés dans d'autres observations. Ces accidents sont d'ailleurs souvent tardifs.

Il suffit d'indiquer ici que les modifications sanguines sont très marquées dès le premier examen, qu'un certain nombre d'observations, faites pour la plupart avant l'emploi de l'opothérapie hépatique, mentionnent quelques améliorations passagères, mais illusoires, la rechute ne se faisant pas attendre. Les transfusions sanguines ne paraissent guère avoir d'action sur la marche de l'anémie. Pour plus de clarté les modifications sanguines seront étudiées à la fin.

L'évolution est rapide. Les deux cas les plus lents auraient duré trois ans. Encore n'a-t-on pas la preuve dans ces cas qu'il y avait au début des altérations du sang. Dans la moyenne des cas l'évolution dure six mois, parfois trois mois, trois semaines seulement dans la première observation de Martland, Conlon et Knepf.

Dans les derniers jours la température monte sou-

vent jusqu'à 40° et plus, le pouls s'accélère, il y a de la polypnée : parfois 60 inspirations par minute. Les hémorragies apparaissent, ou si elles existaient déjà, s'accroissent. C'est surtout à cette époque qu'on observe les hémorragies d'un caractère un peu exceptionnel : hématuries, hémorragies rétiniques. Dans quelques cas, le malade passe par une courte phase de somnolence ou de coma. Dans la règle il meurt en pleine conscience.

L'évolution peut être interrompue par une infection : endocardite, bronchopneumonie : les malades n'ont pas la force de la surmonter. Le plus souvent la mort ne s'explique que par le marasme qu'entraîne le développement de l'anémie.

La gravité de cette anémie est suffisamment indiquée par l'absence de rémission, l' inanité des traitements et l'évolution fatale. La majorité des observations ont été rangées sans hésitation par leurs auteurs parmi les cas d'anémie aplastique. Cette interprétation n'est pourtant ni indiscutable ni uniformément admise.

Formes cliniques

Les signes et l'évolution de ces anémies sont remarquablement uniformes. A la lecture des observations, on pourrait être tenté d'opposer les cas à évolution prolongée, si progressifs qu'ils promettent parfois au malade de mener sa vie jusqu'au dernier jour, aux cas aigus, terrassant rapidement les malades et les emportant en quelques semaines. En réalité, une distinction tranchée ne peut pas se soutenir, même cliniquement. De plus, en aucun cas, des examens hématologiques en série ne sont venus légitimer cette distinction. L'évolution du nombre des éléments du sang est justement très mal connue.

La nature de l'agent causal n'apporte pas non plus grande particularité à la maladie. Tout au plus peut-on noter les troubles digestifs, et notamment la diarrhée mentionnée dans les cas dus au thorium X. Cette diarrhée survenant à la période du début de l'intoxication, n'est indiquée dans aucune des observations d'autre origine.

Les différents modes d'intoxication donnent lieu à des particularités beaucoup plus intéressantes.

L'intoxication des peintres de cadrans se fait par la bouche et le tube digestif. Elle est due à un mélange

de corps radioactifs, radium, mésorhodium et radiothorium, qui entre dans la composition de la peinture phosphorescente. Les malades, le plus souvent des femmes, s'intoxiquent en portant constamment leur pinceau à leurs lèvres, pour reformer sa pointe. L'intoxication s'annonce toujours par des troubles locaux. Les gencives commencent à saigner. Les lésions gingivales, prédominant autour des dents, furent prises, au début, lorsque ces accidents n'étaient pas connus, pour une pyorrhée banale. Puis la muqueuse devient évidemment nécrotique, les dents se déchaussent et tombent. Ce qui prouve bien l'importance de l'action locale de la peinture radio-active, c'est que ce sont les dents du devant, les incisives, aussi bien à la mâchoire supérieure qu'à l'inférieure, qui tombent les premières ; et pendant longtemps les molaires restent indemnes. La nécrose gagne en profondeur, envahit les os, souvent les maxillaires supérieurs et toujours le maxillaire inférieur. La nécrose peut être assez étendue pour provoquer une fracture spontanée, mais cependant elle est surtout intense le long du bord alvéolaire. Une décalcification par taches, à contour flou, se voit sur les radiographies. Le processus nécrotique s'étend en surface en même temps qu'en profondeur. Les ulcérations s'étendent au palais et créent parfois une perforation. Elles gagnent le voile, les joues, l'épiglotte, le pharynx. Les fusos-spirilles, les saprophytes habituels de la bouche y pullulent. Les parotides sont gonflées, chaudes, douloureuses. Le caractère hémorragique

est constant. C'est le saignement des gencives qui a attiré l'attention, les hémorragies gingivales se répètent, persistent, deviennent permanentes. L'on comprend que de pareilles lésions, en l'absence de soins attentifs et souvent malgré eux, retentissent gravement sur l'état général. C'est au cours de l'évolution de ces lésions, buccales, que survient l'anémie grave. Mais elle apparaît à des époques très différentes. Les lésions des gencives sont parfois encore très discrètes ; dans certains cas les dents sont déjà tombées depuis des mois et des années lorsque l'anémie débute. Enfin la nécrose buccale peut évoluer longtemps et même entraîner la mort sans qu'à aucun moment ne soient apparus des signes d'anémie. Cela s'explique assez par les différences possibles d'intensité de l'intoxication d'une malade à l'autre et aussi par les différences de réaction individuelle qui paraissent jouer un rôle très important dans les anémies par corps radio-actifs. Dans tous les cas, lorsque l'anémie est déclenchée, elle peut évoluer extrêmement rapidement, trois semaines dans un cas de Martland. Mais ce n'est pas là une règle absolue. En dehors des lésions buccales, de la nécrose du maxillaire, l'anémie des peintres de cadrans radifères ne présente aucun caractère, ni clinique, ni hématologique, qui lui soit propre.

L'anémie grave consécutive au traitement par les rayons X est relativement rare, car on surveille en général les malades et l'on arrête le traitement dès que l'on constate des modifications importantes du

sang. Il est pourtant une catégorie de malades chez qui l'anémie grave a été plus souvent observée : ce sont les leucémiques. Les malades étaient très pâles avant leur traitement et si on leur fait des examens répétés, l'on se contente trop souvent de numérations et de formules leucocytaires pour suivre l'action de la radiothérapie sur la leucémie. Cela était surtout vrai à une époque où l'on ignorait le danger d'anémie créé par les rayons X.

De plus, une fois que l'anémie se développe, il est souvent difficile de faire la part entre la déglobulisation due au processus anémique et la déglobulisation en rapport avec un réveil leucémique. Car dans la majorité des observations, après une diminution considérable du nombre des leucocytes, l'anémie se développe et souvent s'accompagne d'une augmentation nouvelle du nombre des leucocytes qui n'atteint pourtant pas en général les chiffres antérieurs. Ce sont ces difficultés si fréquentes, qui rendent l'observation de Ross très intéressante en raison de son caractère schématique. Il s'agissait d'une leucémie myéloïde, présentant 1.016.000 leucocytes pour 1.656.000 hématies au premier examen. Sous l'influence de la radiothérapie, la leucocytose diminue rapidement en même temps que le nombre des globules rouges s'élève. Cinq mois après le début du traitement, il y avait 4.592.000 hématies et 82.000 globules blancs. Quelques jours après, apparaissent pour la première fois des signes d'intolérance, vomissements, céphalée, à la suite d'une

séance de radiothérapie. Une numération ^{leuco-}cytaire montre 9.000 globules blancs. Malheureusement, on ne fait pas de numération des hématies, probablement en raison de l'élévation du dernier chiffre obtenu. Lorsque deux mois plus tard, après une nouvelle séance de radiothérapie aussi mal supportée que la précédente, on fait un examen complet de sang, il n'y a plus que 2.984.000 hématies et 1.300 leucocytes. L'anémie se développe. La leucémie semble définitivement éteinte. On observe maintenant une leucopémie du type anémique et les modifications de la formule leucocytaire sont aussi caractéristiques. Alors que dans la phase leucémique, le grand nombre des leucocytes ne permettait pas de retrouver les mononucléaires, restés sans doute à un chiffre normal ou voisin de la normale, dans la phase anémique on les voit réapparaître. Leur pourcentage augmente et atteint 58 % huit jours avant la mort. Comme dans tous les cas cette mononucliose n'est d'ailleurs que toute relative; le chiffre absolu des lymphocytes, moyens et grands mononucléaires, est au contraire très diminué puisqu'au total ils dépassent à peine le chiffre de 500. Dans les cas faciles à étudier, l'anémie par radiothérapie ne présente donc elle aussi aucun caractère particulier. Mais on doit se rappeler ses conditions d'apparition si spéciales, pour surveiller aussi bien le nombre des globules rouges que celui des globules blancs chez les leucémiques soumis à la radiothérapie. Les deux indications combinées semblent aussi

utiles l'une que l'autre pour montrer la limite des doses utiles et le commencement des doses dangereuses. Grâce à cette surveillance, les observations de ce genre, qui n'ont jamais été fréquentes, se font actuellement de plus en plus rares.

Etude hématologique.

Les globules rouges, les globules blancs, enfin les plaquettes et la coagulation seront étudiés successivement.

Les globules rouges sont très diminués de nombre : c'est là le signe le plus évident de l'anémie : dans la moitié des cas, il y avait moins de 2.000.000 d'hématies dès le premier examen. Lorsque la répétition des examens a permis de suivre la chute du nombre des hématies, on constate une diminution lente et peu importante dans les mois qui précèdent et même qui accompagnent les premiers signes cliniques pour aboutir à une chute extrêmement rapide et presque foudroyante dans les dernières semaines. L'observation de Larkins mentionne 4.200.000 hématies en octobre, 2.850.000 le 21 février suivant, 1.350.000 le 6 mars. L'observation de Knud Faber 4.600.000 hématies en novembre, 3.790.000 le 16 août suivant, 2,760.000 le 25 août, 1.950.000 le 7 septembre.

Au moment du décès, le nombre des hématies est assez variable. De 500.000 dans le cas de M. Laignel-Lavastine, il se tient ordinairement autour de

1.000.000. Dans la première observation de Martland, Conlon et Knef il était encore de 1.440.000.

Le chiffre de l'hémoglobine, variable, est surtout intéressant par rapport à la valeur globulaire. Dans les cas extrêmes, il ne pouvait plus à la fin être déterminé par les méthodes ordinaires en raison de son abaissement.

La valeur globulaire est si variable dans ses chiffres et son évolution qu'on ne peut qu'analyser les observations où elle a été étudiée, sans poser de règle générale. Elle oscille entre 1,3 et 0,68, les chiffres inférieurs qui se sont probablement produits étant difficiles à déterminer dans les cas où l'abaissement du nombre des hématies est considérable. Dans un cas, la valeur globulaire est restée sensiblement normale: 1,04, 1,15. Dans trois cas, les examens ont donné constamment des chiffres au-dessous de la normale: 0,89, 0,84, 0,83. Mais ce sont surtout les modifications de la valeur globulaire en rapport avec l'abaissement du nombre des hématies qui sont curieuses. Dans un cas, la valeur globulaire est restée sensiblement stationnaire, 1,2-1,3 pour un abaissement de 1.300.000 à 800.000, dans un autre cas la valeur globulaire augmentait proportionnellement à la diminution du nombre des hématies 0,74-1 sans dépasser la normale. Dans trois cas, la valeur globulaire diminuait en même temps que le nombre des hématies, l'une surtout d'une manière très marquée, passant de 1,14 à 0,68 pour une diminution de 2.200.000 à 1.100.000 hématies.

Enfin dans un dernier cas, une élévation, de 1,04 à 1,15 correspondait à une augmentation de 1.200.000 à 1.300 000 du nombre des hématies.

La résistance globulaire n'a été recherchée que dans deux cas. Dans l'un elle était légèrement diminuée, l'hémolyse débutant à 0,5. Dans l'autre elle était normale.

Les modifications d'aspect des globules rouges sont fréquentes. Alors que dans un seul cas il est expressément mentionné qu'il n'y a ni anisocytose, ni poïkilocytose, ni polychromatophilie, l'anisocytose est signalée dans sept cas : la macrocytose prédomine sur la microcytose qui manque souvent ; la poïkilocytose est mentionnée dans cinq cas, la polychromatophilie dans quatre cas, la présence d'hématies granuleuses dans un cas. Toutes ces modifications, quand elles existent, sont surtout marquées à la période terminale.

Quant aux hématies nucléées, sur neuf cas où elles ont été recherchées, elles manquaient complètement dans quatre des cas. Dans les autres cas, il existe des normoblastes et des mégaloblastes, rares le plus souvent, atteignant cependant 4 % des leucocytes au cours d'une poussée terminale dans deux des cas. Encore faut-il remarquer qu'on n'avait trouvé aucune hématie nucléée lors de la numération précédente dans un de ces deux cas et que l'autre ne comprend qu'une numération. Absolument exceptionnel est le cas de Wegelin qui observa trois jours avant la mort 115 hématies

nucléées pour 100 leucocytes. Mais cette poussée est toute terminale. Trois semaines auparavant, il n'y avait pas une hématie nucléée.

Les globules blancs sont également très diminués. La leucopénie est constante et ordinairement progressive. Presque en aucun cas le nombre des leucocytes n'atteint 5.000. Les chiffres de 2.000, 1 500 sont courants. Dans les derniers jours ce chiffre s'abaisse encore pour atteindre 850 dans une des observations. Le chiffre terminal de 900 est particulièrement frappant chez un malade de Ross traité par la radiothérapie pour une leucémie myéloïde et qui présentait huit mois auparavant 1.016.000 leucocytes.

Lorsqu'on étudie la formule leucocytaire, l'on est frappé par l'hypopolynucléose. La proportion des chiffres des poly et des mononucléaires a tendance à s'inverser. La proportion des polynucléaires est couramment abaissée au-dessous de 50 % pour atteindre les chiffres de 21 % et même 13,5 %. Le chiffre absolu de polynucléaires par mmc. est encore plus éloquent : ordinairement de 1.000 environ, il s'abaisse fréquemment pour descendre à moins de 115 dans un des cas de Mottram.

Le nombre des éosinophiles participe à la baisse générale et leur proportion reste normale.

L'on peut voir apparaître des myélocytes et même des myéloblastes. Leur apparition est en général parallèle à celle des hématies nucléées comme le montre le cas de Wegelin.

Lorsqu'on regarde dans les formules la proportion des mononucléaires, leur nombre semble augmenté. Si l'on prend le chiffre global des mononucléaires, lymphocytes, monocytes, car l'étude séparée de chacun des types n'est guère possible en raison de l'interprétation personnelle à chaque auteur, les proportions de 50, 60 % ne sont pas rares, s'élevant parfois jusqu'à 80 %. En réalité, l'étude du chiffre absolu des mononucléaires montre que ce n'est là qu'une apparence et qu'ils participent eux aussi, quoiqu'à un moindre degré que les polynucléaires, à l'abaissement général du nombre des leucocytes. Dans un cas où la proportion est de 80 %, le chiffre absolu n'est que de 700 et dans bien des cas, il s'abaisse au-dessous de 500. La leucopénie, si elle n'atteint pas également tous les types de globules blancs, reste cependant globale.

Enfin, dans quelques observations sont signalés des éléments anormaux, cellules plasmatiques, cellules d'irritation de Türk, histiocytes (?), mais ce sont là des faits exceptionnels.

La thrombopénie est encore un des caractères bien particuliers de ces anémies. Sur huit cas où il est fait mention des plaquettes, dans un seul, dans la seconde observation de Martland, Conlon et Knef, il est dit que les plaquettes apparaissaient nombreuses, sans plus préciser. Leur chiffre oscille ordinairement autour de 50.000 pour s'abaisser dans les derniers jours à 16.000 dans le cas de Knud Faber, à 6.000 dans celui de MM. Brulé et Boulin.

Le plasma reste ordinairement d'une couleur sensiblement normale. L'index ictérique était pourtant élevé chez le D^r von Sochocky qui avait une certaine tendance aux hémorragies.

La coagulation et le temps de saignement n'ont été étudiés que dans trois cas : le temps de saignement était très prolongé dans un cas, de 14 minutes dans un autre, normal dans le dernier. Les temps de coagulation étaient respectivement de 12, 10 et 13 minutes.

L'irrtractibilité du caillot est mentionnée dans le premier cas, la présence du signe du lacet dans le second.

En résumé les caractéristiques du sang des anémies dues aux corps radioactifs sont : l'anémie rouge sans modification bien spéciale des hématies, la leucopénie globale mais à prédominance polynucléaire, enfin une thrombopénie très marquée.

Anatomie pathologique.

L'anatomie pathologique de ces anémies est très intéressante.

L'examen anatomique montre peu de lésions macroscopiques importantes.

La peau et les muqueuses sont d'une pâleur exceptionnelle et présentent presque toujours du purpura apparu dans les derniers jours. Les taches cutanées sont constituées par des pétéchies le plus souvent localisées aux membres inférieurs dans la plupart des cas.

Le tissu adipeux est bien conservé et les muscles conservent leur coloration normale, attestant qu'il n'y a aucune diminution de l'hémoglobine musculaire.

La plupart des viscères gardent leur aspect normal. On trouve seulement des lésions d'infection secondaire et terminale, particulièrement pulmonaires. Les suffusions sanguines, les pétéchies viscérales sont fréquemment signalées, au niveau de la plèvre, du péricarde, de l'endocarde, du mésentère, du péritoine pelvien, de la muqueuse gastrique, de l'endomètre et dans l'intimité des tissus du poumon et du cœur. Mais chacun de ces petits épanche-

ments sanguins reste étroitement localisé ; il n'y a aucune tendance aux hémorragies diffuses.

Seules sont véritablement anormales, la rate et la moelle.

La *moelle*, aussi bien la moelle costale que celle des vertèbres ou des os longs présente ordinairement une coloration rouge uniforme. Cependant des observateurs aussi attentifs que Weil et Lacassagne ne signalent aucune particularité dans l'aspect de la moelle et dans l'observation de Wegelin où la poussée érythroblastique terminale a été si marquée, la reviviscence de la moelle fémorale n'est que tout à fait parcellaire.

La rate est toujours très diminuée de volume, nettement inférieure à la normale. Elle pesait 60 gr. dans le cas de Laignel-Lavastine et George, 50 gr. dans celui de Wegelin. Elle présente un aspect scléreux et sa capsule est épaissie. A la coupe la sclérose est aussi évidente, la pulpe est peu abondante, ferme et d'un rouge ordinairement foncé. Les corpuscules de Malpighi sont très petits, souvent même, complètement invisibles.

Les ganglions sont normaux.

L'examen histologique apporte des renseignements plus précis.

Histologiquement, l'aspect de la moelle ne répond pas absolument à son aspect macroscopique. Il existe bien une réaction médullaire, mais elle est d'intensité très inégale. Le plus souvent, on ne constate pas d'infiltration cellulaire diffuse, mais les îlots cellu-

lares restent plus ou moins distincts, séparés par des cellules adipeuses et un tissu de soutien un peu plus développé que normalement. Les cellules de la série rouge, les hématies sont ordinairement nombreuses. Mais l'aspect et l'abondance des éléments nucléés sont éminemment variables. L'on insiste dans certaines observations sur le type mégaloblastique de la réaction. Dans les autres, il existe des normoblastes en nombre variable avec peu ou pas de mégalo blastes. Il existe des dépôts pigmentaires d'hémosidérine et une augmentation des cellules pigmentifères, toujours en quantité modérée. Dans deux observations, l'absence de mégacaryocytes est soulignée et dans une troisième on remarque leur rareté. La prolifération leucocytaire est toujours peu importante. Tous les éléments de la série granuleuse peuvent être représentés, alors que dans certains cas ils manquent complètement y compris leurs cellules-souches.

On retrouve la même variabilité pour les éléments de la série lymphoïde. Ils étaient prédominants dans deux cas alors qu'ils ne sont pas signalés ou manquent dans la plupart des examens.

L'aspect histologique de la rate confirme ce qu'on voit à l'œil nu. La sclérose est très marquée, des travées scléreuses épaissies se détachent de la capsule pour s'enfoncer dans la profondeur. La sclérose progresse également avec les artères qui présentent non seulement de la périartérite mais de l'endartérite à tendance oblitérante. La gaine lym-

phoïde des vaisseaux s'amincit pour disparaître complètement dans certaines régions. La pulpe est relativement pauvre en cellules. Elle contient des hématies, des monocytes et surtout des cellules bourrées de pigment qui existe aussi à l'état libre. Tout en étant très marquée, cette surcharge pigmentaire n'a rien d'exceptionnel comme intensité : elle est simplement anormale.

C'est encore la pigmentation qui constitue la seule particularité intéressante de l'examen histologique des autres organes.

Le foie ne présente pas de dégénérescence graisseuse, mais une surcharge pigmentaire prédominant dans les cellules de Kupffer et les cellules hépatiques de la périphérie du lobule.

La pigmentation est encore signalée dans certaines observations au niveau des reins, du cœur, des ganglions, du poumon.

Il reste à mentionner quelques lésions viscérales dues aux rayons ou aux corps radio-actifs mais qui ne sont ni la cause ni l'effet de l'anémie. Les radio-dermites, hyperkératoses, pigmentation, brûlures sont trop connues pour qu'il soit besoin d'insister.

L'atrophie des testicules est signalée chez trois radiologues. Si l'examen des testicules a été négligé dans tous les autres cas, il est permis de penser que rien ne faisait prévoir leur atteinte, tandis que dans deux de ces cas, l'atrophie des testicules a été reconnue cliniquement. Et en effet, il est vraisemblable que seuls les rayons X exposent à un

rayonnement assez diffus pour léser les testicules. L'atrophie testiculaire a été vérifiée à l'autopsie dans deux cas. A l'examen histologique, on constatait une sclérose atrophique avec des lésions prédominant sur les éléments nobles sans supprimer complètement la spermatogenèse.

Il est également à remarquer que sur les deux observations où l'agent causal était le thorium X, dans l'une il est expressément indiqué que les corpuscules de Malpighi étaient normaux malgré l'atrophie de la rate à 60 gr. et dans l'autre on ne mentionne aucune modification, alors que la réduction ou la disparition est mentionnée dans toutes les autres observations.

Mais ce sont surtout les malades intoxiqués par l'absorbition de peinture radio-active qui présentent des lésions tout à fait particulières et très intéressantes pour l'étude du mécanisme de l'intoxication. Au niveau de la voie d'introduction des substances radio-actives, il y a des lésions extrêmement marquées des dents, des muqueuses bucco pharyngées et du squelette facial. Ces lésions d'aspect hémorragique qui sortent du cadre de cette étude, sont essentiellement nécrotiques. Les produits absorbés vont se fixer dans les organes hématopoïtiques où ils produisent des lésions semblables à celles étudiées plus haut. Les produits circulant dans le sang, et il en circule certainement comme le prouve l'élimination par la voie respiratoire, sont en partie éliminés par le foie. Et outre la surcharge pigmentaire habituelle

ils produisent une légère cinhose périportale, insulaire, qui reste d'ailleurs discrète, mais que Martland interprète comme une réaction vis-à-vis du rayonnement de la bile chargée de produits radio-actifs.

Le développement d'un sarcome au cours et vraisemblablement à la suite d'intoxication par la peinture radio-active a pu s'accompagner également d'anémie grave. Mais il ne paraît y avoir là qu'une simple coexistence due à l'identité de l'agent causal.

**Place nosologique des anémies
dues aux rayons X
et aux corps radio-actifs.**

L'étude clinique et anatomo-pathologique des anémies graves provoquées par les rayons X ou les corps radio-actifs nous offre les éléments nécessaires pour apprécier la place nosologique à donner à ces anémies.

La grande majorité des auteurs n'hésitèrent pas à donner le nom d'anémie aplastique aux différents cas qu'ils ont publiés. Martland le premier s'est élevé contre cette interprétation. Il qualifia d'anémie à type pernicleux la première observation qu'il publia avec Conlon et Knep et d'anémie à type régénératif l'observation qu'il publia avec Reitter.

D'après lui la première observation ne mérite pas le titre d'anémie pernicleuse parce qu'il y manque les signes nerveux et digestifs habituels, parce qu'elle présente des lésions buccales rappelant celles de la leucémie aiguë et parce que d'autre part elle ne se présente pas comme une anémie de type hémolytique. En effet il n'y avait pas de signes cliniques ni hématologiques d'hémolyse. L'examen des organes montrait des dépôts d'hémossidéline, mais

moins prononcés que dans beaucoup de cas d'anémie pernicieuse. C'est avoir une conception bien intransigeante de l'anémie pernicieuse. Lorsqu'on étudie les descriptions classiques de l'anémie pernicieuse, il est facile de voir qu'il n'y a là qu'un ensemble de signes cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques qui coexistent habituellement mais qui ne sont unis par aucun lien logique autre que la coexistence habituelle. Leur pathogénie est bien vague. Et l'on ne peut faire fond pour établir une classification sur l'appréciation forcément personnelle de l'importance plus ou moins grande dans chaque cas d'un processus supposé pathogène. Quant aux signes cliniques, la présence de lésions buccales évidemment dues à l'action directe de la peinture radio-active n'entre pas en ligne de compte. Et l'absence de signes nerveux, de glossite, de troubles gastro-intestinaux, ne suffisent vraiment pas à légitimer un nouveau type d'anémie.

Martland se refuse encore à qualifier d'aplastique ses premières observations. Cliniquement, ces cas se rapprochent si bien de l'anémie aplastique que Martland lui-même a publié l'observation du Dr von Sochocky sous le nom d'anémie aplastique. L'évolution progressive implacable est en faveur de la qualification d'anémie aplastique. Mais Martland accorde une valeur absolue à l'examen hématologique.

L'examen du sang dans ses grandes lignes s'éloigne

évidemment de ce qu'on voit dans l'anémie aplastique. Il existe bien une anémie sans rémission de la leucopénie, de l'hypopolynucléose, de la thrombopénie. Mais l'aspect du sang ne possède pourtant pas cette immuabilité si spéciale à l'anémie aplastique : l'anisocytose, la poikilocytose, la polychromatophilie sont signalées dans presque tous les cas. Enfin il n'est pas rare de trouver des hématies nucléées dans le sang circulant. Un normoblaste exceptionnellement observé n'infirme pas le diagnostic d'anémie aplastique, mais une proportion de 4 % leucocytes, deux fois signalée, dépasse un peu les limites admises. Le cas si curieux de Wegelin avec son apparition si considérable mais seulement terminale d'hématies nucléées ne montre que l'exagération d'une ébauche de réaction dessinée dans d'autres observations.

Si l'on regarde les pièces anatomiques le diagnostic d'anémie à type régénératif semble s'imposer. La moelle est rouge et semble en pleine reviviscence. L'examen histologique permettrait d'apporter quelques restrictions : il y a souvent plus d'érythrocytes que de cellules rouges nucléées ; la réaction est inconstante dans son aspect, dans son intensité. Malgré tout elle existe. Seule l'absence de retentissement de cette réaction médullaire sur la formule sanguine, ou son retentissement si tardif justifie les auteurs qui l'ont vue et ont malgré tout considéré l'anémie comme aplastique.

En voyant ces irrégularités sanguines, la réaction

sanguine ébauchée, mais sans retentissement clinique, la thrombopénie extrêmement marquée, sans être absolue, l'on est tenté de penser à une forme d'anémie intermédiaire aux types classiques. La vérité est que ces types sont arbitraires et qu'il n'y a aucun intérêt à vouloir y ramener à toute force tous les cas d'anémie qu'on peut observer. La majorité des auteurs jugent en cliniciens, et c'est ce qui explique l'opinion habituelle qui fait de ces anémies des anémies aplastiques. En voulant rester rigoureusement exact, Martland n'a pu trouver une qualification s'appliquant à l'ensemble de ses cas.

Pour éviter tout mot risquant de créer une confusion, il vaut mieux se contenter pour le moment de nommer simplement ces anémies des anémies graves et de les qualifier par leur agent étiologique.

Mise en évidence des corps radio-actifs et de leur rayonnement chez les malades et dans leurs tissus.

L'étude du rayonnement émanant des malades et des corps radio-actifs déposés dans leurs tissus n'a été faite que dans les observations rapportées par Martland et ses collaborateurs.

Tous ces malades avaient été intoxiqués uniquement ou en grande partie par un mélange complexe de radium, de mésothorium, de radiothorium et de leurs produits de désintégration. Les méthodes de recherches à l'aide d'électromètres et les résultats obtenus sont indiqués dans les différents articles de Martland. Il suffit d'indiquer ici les résultats d'ensemble.

Ces résultats présentent d'abord un intérêt scientifique, du fait qu'ils prouvent que l'anémie est bien due à une intoxication par les corps radio actifs. Les tissus hématopoïétiques, la moelle, la rate et le tissu osseux lui-même contiennent constamment des corps radio-actifs. Le foie et le poumon n'en ont pas montré dans toutes les recherches, mais peuvent en contenir de grosses quantités : dans un cas les produits d'incinération du poumon contenaient

plus de substances radio-actives qu'un poids correspondant de tissu osseux calciné.

Les différents constituants du mélange radio-actifs paraissent inégalement répartis suivant les organes.

Quant aux chiffres globaux de substances qui seraient contenues dans l'ensemble de l'organisme ou tout au moins du squelette, ils sont si différents qu'ils ne parlent guère à l'imagination. On a calculé les chiffres de 14, 180, 48.282 microgrammes. Il est bien évident que ces chiffres dépendent des sujets, mais aussi des techniques employées.

Pour ce qui est de la nature du rayonnement nocif, Martland accorde la plus grande activité aux rayons α . Si ces rayons sont les moins pénétrants ce sont de beaucoup les plus abondants. Et il est bien évident que le facteur de pénétration n'intervient pas puisque les substances radio-actives sont fixées dans l'intimité des organes hémato-poïétiques.

Le rayonnement du corps et surtout celui de l'air expiré a été également étudié pendant la vie du malade. Cette étude permet ainsi de faire un diagnostic exact et d'une rigueur absolue.

Enfin l'étude du rayonnement présente encore un intérêt médico-légal. Gettler a pu démontrer la présence d'une grosse quantité de substances radio-actives dans un corps exhumé cinq ans après la mort.

Ces recherches ne peuvent naturellement être fai-

tes que dans le cas où le sujet a absorbé des substances radio-actives soit par inhalation, soit par ingestion, soit par injection. Ces recherches ne donneraient forcément aucun résultat chez des sujets exposés aux rayons X ou au rayonnement de radium en tubes scellés.

Pathogénie.

L'essentiel des faits conduisant à l'anémie est facile à saisir. Si le mécanisme intime des accidents nous échappe, nous connaissons bien le fait brutal : les rayons de l'ordre de ceux émis par les corps radio-actifs et les ampoules utilisées en röntgenthérapie empêchent la reproduction des tissus après une courte période d'excitation ; une irradiation prolongée les tue.

Les cellules primordiales du sang cumulent tous les facteurs de sensibilisation aux rayons : ce sont des cellules jeunes, peu évoluées, mal différenciées ; elles présentent une grande activité reproductrice.

Il n'y a pas besoin d'expliquer le mode de pénétration des rayons X, du radium en tubes scellés. Ils lèsent les tissus hématopoïétiques après avoir traversé les tissus interposés. L'action directe sur le sang circulant semble négligeable. Tout au moins, Lacassagne dans des expériences *in vitro* n'a pu obtenir aucune atteinte appréciable de la vitalité des globules blancs.

Evidemment la pénétration et l'intensité du

rayonnement exposent d'autant plus aux accidents qu'elles sont plus grandes. Et en effet les radiologues atteints se servaient d'ampoules à rayonnement dur, les malades intoxiqués par le radium avaient pour la plupart porté les tubes de radium au contact de leurs téguments.

Il reste à étudier par quelle voie les substances radio-actives ont été absorbées et ont agi sur les organes hématopoïétiques. La voie de pénétration dans l'organisme est indiscutable dans le cas où le thorium X a été injecté dans les muscles. Il est vraisemblable dans le cas des employées qui peignaient les cadrans lumineux : elles portaient constamment leurs pinceaux à leur bouche et l'absorption par voie digestive est probable. Enfin le mode d'absorption est facile à concevoir chez les sujets vivant dans une atmosphère chargée de particules et de gaz radio-actifs. Il est évident que ces sujets qui éliminent constamment des substances radio actives par voie respiratoire, ont bien pu absorber ces substances par la même voie.

Une fois introduites dans l'organisme, ces substances circulent, et semblent présenter une affinité élective pour les tissus hématopoïétiques et pour le squelette. Cela a bien été étudié pour le polonium par Lacassagne et ses collaborateurs. Les recherches de laboratoire de Martland montrent bien qu'il en est de même pour le radium et le mésothorium.

Un dernier point reste à envisager : c'est la des-

tinée des corps radio-actifs introduits dans l'organisme. S'ils se fixent dans les tissus, il ne s'agit pas là d'une fixation définitive et irrémédiable. Une petite quantité de ces substances circulent constamment dans le sang. Au niveau du poumon s'éliminent les produits gazeux ou vaporisables. Le foie constitue également une voie d'élimination très importante sinon la plus importante. Quant aux reins, le peu d'importance des lésions qu'ils présentent devaient faire prévoir qu'ils ne jouaient pas un grand rôle dans ce travail d'élimination ; et de fait Martland n'a pu mettre en évidence aucune substance radio-active dans les urines.

Il est donc certain qu'un malade vivant assez longtemps pourrait éliminer le poison qui le fait mourir. Le seul point intéressant serait de préciser quel rapport présente la quantité qui peut être éliminée en un délai assez court, avec la quantité globale de substance contenue dans l'organisme entier. En pratique, lorsque le malade est abandonné à lui-même, l'anémie l'emporte avant qu'il ait pu éliminer la substance absorbée.

Flinn et Seidlin ont eu l'idée d'appliquer au radium une constatation qui avait été faite pour le plomb. Chez les saturnins, l'élimination du plomb augmente lorsqu'on provoque une exagération de l'élimination du calcium. Ils provoquèrent l'excrétion du calcium en donnant à trois malades un extrait parathyroïdien préparé par Collip. L'intoxication était assez marquée pour avoir produit des

lésions craniennes visibles à la radiographie. En sept semaines les malades présentèrent une diminution de 45 à 50 % de leur radio-activité. Il y a là le germe d'une thérapeutique pathogénique très intéressante.

Pronostic et Diagnostic.

Pronostic et diagnostic sont étroitement liés. Peut-on considérer l'anémie grave provoquée par les corps radio-actifs comme une entité morbide nettement définie ? Y a-t-il un signe qui permette de prévoir l'issue fatale ? Car en définitive c'est cette évolution fatale qui constitue la seule particularité bien nette des observations rapportées ci-dessus. Il est assez vraisemblable qu'il existe des intermédiaires entre ces anémies mortelles et les anémies légères qui ne sont reconnues que par un examen systématique chez des sujets exposés aux effets du rayonnement. Il est certain qu'un malade très inquiétant au premier abord peut être capable d'une amélioration encourageante. Dans un cours récent le Dr. Aubertin a rapporté le cas d'un malade atteint d'une anémie intense, quoique sans caractères pernicioeux, qui avait abaissé le nombre des globules rouges au-dessous de 2.000.000. Cette anémie était due au Thorium X, injecté pour traiter une spondylose rhizomélisque. Bien que le malade fût en outre artério-scléreux et présentât une maladie de Hodgson, son anémie guérit complètement et reste guérie depuis plusieurs années.

Il ne faut pas, en effet, se fier à une amélioration, qui peut n'être que transitoire. Voici l'observation, malheureusement incomplète, d'un malade qui a été suivi quelque temps par M. Aubertin :

C'était un malade de 32 ans qui avait reçu pour une arthrite métatarso-phalangienne d'un des gros orteils, trois séries d'injections intra-musculaires de thorium X. Le 21 mars 1930, quand il vint voir le Dr. Aubertin pour la première fois, il était pâle, fatigué et son arthrite le faisait encore souffrir. Le plus ancien examen de sang qui ait été conservé, montra G. R. 2.050.000; G. B. 1200; Hb 55% ; V. G. 1,03. Trois mois après l'amélioration, était considérable comme le montre le tableau suivant :

Dates	G. R.	G. R.	Hb.	V. G.
19 avril 1930.....	2.050.000	1.200	55 %	1,34
23 mai 1930.....	2.500.000	1.200	65 %	1,30
26 juin 1930.....	2.300.000	2.400	60 %	1,30
23 juillet 1930.....	3.290.000	2.700	65 %	0,98

Formules leucocytaires :

	Poly	Eosino	Lympho	Moy. mono	G. mono	Myélocytes
21 mars 1930.	78	—	10	7	4	1
23 mai 1930...	69	1	6	13	11	—

Depuis la fin de mars, il prenait chaque jour 200 à 250 grammes de foie cru. Au cours de juillet, il reçut en outre vingt injections de vingt centimètres cubes d'un extrait injectable hépatique et pluriglandulaire. Se sentant beaucoup mieux, il rentra chez

lui, en province. Mais un mois plus tard, après s'être alité quelques jours seulement, il succombait, vraisemblablement à une reprise de l'anémie.

Ce qui rend le pronostic très difficile, c'est que ni l'examen clinique, ni l'hématologie ne permettent de prévoir l'importance des lésions des organes hématopoïétiques. La moelle osseuse du type aplastique, observée à l'autopsie par Flinn chez une malade intoxiquée cinq ans avant sa mort par de la peinture radifère, est assez différente de ce qui se voit le plus souvent. L'observation de Flinn prouve du moins qu'il peut exister déjà des lésions considérables chez un malade qui présente par ailleurs une anémie modérée, une formule leucocytaire normale sans grande leucopénie et qui est capable de faire les frais d'une réparation sanguine importante. L'on comprend donc que lorsque l'anémie se déclare et progresse rapidement, l'on ne puisse plus agir par aucun moyen pour arrêter l'évolution.

En conclusion, lorsque l'anémie est reconnue, elle est d'ordinaire trop avancée pour qu'on ne porte pas le pronostic le plus sombre. Mais il n'est pas interdit de penser que lorsqu'on aura reconnu précocement une anémie débutante et qu'on l'aura traitée énergiquement, on pourra guérir une anémie qui serait devenue mortelle si on l'avait laissée suivre son évolution naturelle.

L'expérience doit nous apprendre à rechercher l'anémie chez tous les sujets qui ont été soumis à une source de rayonnements. Chez ceux qui ont été

exposés à absorber des substances radio-actives, il serait désirable que l'on puisse pratiquer les épreuves électroscopiques. Malheureusement les laboratoires où l'on peut pratiquer de pareilles épreuves sont bien rares.

Traitement.

En dehors de l'hygiène générale, trois procédés thérapeutiques sont à retenir : l'un n'est que palliatif : la transfusion sanguine ; un autre est symptomatique : l'hépatothérapie ; le troisième, encore à l'étude, paraît véritablement étiologique : c'est la parathormone de Collip.

Les transfusions sanguines sont d'une inutilité désespérante dans la plupart des cas. C'est qu'on les emploie à la période ultime d'une anémie qui n'a aucune tendance à la réparation. Lorsqu'au contraire, on les emploie en faveur d'un organisme résistant, anémié accidentellement et non par la progression d'une insuffisance absolue de l'hématopoïèse, les transfusions retrouvent leur utilité. C'est ainsi qu'elles ont eu la plus heureuse influence dans le cas de Flinn.

L'hépatothérapie, qui a donné de si beaux résultats dans d'autres variétés d'anémie, n'a été que peu expérimentée dans les cas ci-dessus. La plupart ont été observée avant l'introduction de cette méthode. L'absorption de foie, de quelque manière que ce soit, laissera toujours subsister l'agent pathogène lorsqu'il aura été introduit dans l'organisme. Théo-

riquement, il semble que cette méthode devrait surtout donner des résultats chez les sujets soumis aux irradiations externes, par rayons X par exemple. Mais nous connaissons trop mal le mécanisme de son action pour pouvoir préjuger de ce qu'elle pourra donner.

Enfin nommer encore la parathormone de Collip, c'est lui donner évidemment une importance plus proportionnée à son intérêt qu'aux possibilités pratiques d'utilisation. La parathormone de Collip est un extrait parathyroïdien injectable par voie intramusculaire. Flinn et Seidlin l'ont utilisé dans leurs cas à des doses croissantes de 10 à 40 unités.

En dehors de ces médications le fer et l'arsenic employés seuls ont donné des améliorations très transitoires. Mais ils sont certainement d'un très grand secours, si on les associe aux autres modes de traitement.

Conclusions

1° Il est actuellement démontré que les rayons X de même que les corps radio actifs tels que le radium, le mésothorium, le thorium X, sont capables de provoquer des anémies graves entraînant la mort des sujets exposés à leur rayonnement. Les sujets les plus exposés par leur profession à contracter de telles anémies sont les radiologistes, les chimistes et les ingénieurs manipulant des corps radio-actifs, et en général tous les employés des industries qui extraient ou utilisent un de ces corps : l'anémie a pu se développer chez une femme qui était simplement chargée de transporter des tubes de radium en province. Un certain nombre de malades ont dû également leur anémie à une irradiation faite dans un but thérapeutique ;

2° Au point de vue clinique ces anémies graves sont caractérisées par la brusquerie du début, la rapidité de leur progression, l'absence ou la durée insignifiante des rémissions, l'évolution presque inéluctable vers une issue fatale ;

3° Au point de vue hématologique, ces anémies sont caractérisées par l'abaissement rapide du nombre des hématies ; la variabilité mais la fré-

quence des modifications pathologiques des globules rouges qui sont presque toujours déformés, inégaux et ont une valeur globulaire tantôt augmentée, tantôt diminuée ; par la diminution du nombre des globules blancs et une tendance marquée, sinon constante de la formule leucocytaire à l'hypopolynucléose ; par la diminution considérable du nombre des plaquettes, qui tendent à disparaître ; enfin, dans un certain nombre de cas, par l'apparition à la période terminale d'une poussée d'hématies nucléées, s'accompagnant parfois de myélocytose ;

4° Anatomiquement, ces anémies s'accompagnent d'hémosidérose modérée, de sclérose de la rate avec atrophie des follicules et surtout de lésions importantes de la moelle osseuse. Ces lésions médullaires sont assez variables ; les lésions les plus fréquemment observées consistent en une reviviscence de la moelle rouge due à une prolifération des éléments de la série rouge et particulièrement des mégalo-blastes ;

5° L'association de ces caractères cliniques, hématologiques et anatomo-pathologiques ne permet de rapporter les anémies graves provoquées par les rayons X ou les corps radio-actifs à aucun des types classiques d'anémie pernicieuse ;

6° L'inefficacité ou le caractère peu pratique des modes de traitement essayés jusqu'ici doivent engager d'autant plus à protéger minutieusement les personnes exposées par leur profession aux rayon-

nements pathogènes. En l'absence de signes prémonitoires de l'anémie grave qui se déclare presque toujours brusquement, on devra attacher la plus grande importance aux accidents locaux provoqués par les rayonnements. Ceux-ci ont existé dans un très grand nombre de cas et ont trop souvent été négligés.

Les mêmes précautions s'imposent pour les traitements prolongés par les rayons X ou les corps radio-actifs quels qu'ils soient.

Vu : le Président de la thèse.

A. ROUSSY.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Aubertin (Ch.)*. — Modifications du sang chez les radiologues professionnels (C. R. et Mém. Soc. de Biologie, 1912, t. LXXII, p. 84).
- Recherche sur le sang des radiologues (Archives d'Electr. Médicale, 1912, t. XX, p. 151).
- Anémie pernicieuse chez un radiologiste (Arch. Maladies du cœur, année 1914, p. 561).
- Traitement du rhumatisme chronique par le thorium X. Action sur les globules blancs. Surveillance hématologique du traitement (Bull. et Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1922, t. XLVI, p. 582).
- Aubertin (Ch.)* et *Delamarre (A.)*. — Action du Radium sur le sang (Mém. Société de Biologie, 1908, t. LXIV, p. 437).
- Aversenq, Delas, Jaloustre* et *Maurin*. — Influence du thorium X sur la formule sanguine (C. R. des Séances de l'Acad. Sciences, 1924, t. CLXXVIII, p. 1321).
- Bordier*. — Les dangers du radium (Pr. Médicale, 1921, XXIX^e année, p. 413).
- Brulé (M.)* et *Boulin (R.)*. — Un cas d'anémie pernicieuse aplastique provoquée par le radium (Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1925, t. XLIX, p. 528).
- Colombe (J.)*. — Syndrome d'anémie mortelle au cours d'une leucémie lymphatique traitée par la radiothérapie (Gazette des Hôpitaux, année 1922, n° 36, p. 575).
- Faber (Knud)*. — Anémie pernicieuse aplastique mortelle chez un spécialiste des rayons Röntgen (Acta Radiologica, 1923, t. II, p. 110).

- Flinn (F.-B.).* — Some of the newer industrial hazards (Boston Med. and Surgical Journal, 1928, t. 197, p. 1309).
- Flinn (F.-B.) et Seidlin (S.-M.).* — Parathormone in treatment of radium poisoning (Johns Hopkins Hosp. Bull. Baltimore, 1929, t. 45, p. 269).
- Galiacy (J.).* — De l'action du benzène, du thorium X et d'un sérum leucolytique sur les leucocytes et la fragilité leucocytaire. Thèse de Bordeaux, 1923.
- Gavazzeni et Minelli.* — L'autopsie d'un radiologue. (La Radiologica Medica, février 1914).
- Hoffmann (F. L.).* — Radium (mésothorium) necrosis (Journal American Medical Association, 1925, t. 85, p. 961).
- Jolly (J.) et Lacassagne (A.).* — De la résistance des leucocytes du sang vis-à-vis des rayons X (Bull. et Mém. de la Société de Biologie, 1923, t. 89, p. 379).
- Lacassagne (Ant.).* — Coup d'œil sur l'état actuel de la thérapeutique interne par les corps radio-actifs (Paris-Médical, 1925, t. 55, p. 133).
- Un nouvel accident professionnel des manipulateurs de corps radio-actifs. La nécrose du maxillaire (Paris-Médical, 1926, t. 59, p. 132).
- Lacassagne (A.), Lattès (Mme J.) et Lavedan (J.).* — Etude expérimentale des effets biologiques du polonium introduit dans l'organisme (Journal de Radiologie, 1925, t. IX, p. 1-14 et p. 67-82).
- Laignel-Lavastine et George (P.).* — Anémie aplastique consécutive à des injections multiples de thorium X (Bull. et Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1926, t. L, p. 1617).
- Lambin (P.).* — Les anémies provoquées par les rayons X et les corps radio-actifs (Revue Belge des sciences médicales, 1930, t. II, n° 7).
- Larkins (F. E.).* — A case of acute aplastic anemia (Arch. of Radiology and Electrotherapy, 1921, t. 25).
- Lavedan.* — Recherches sur le sang des radiologues professionnels (Radiophysiologie et Radiothérapie, vol. I, fascicule 4).
- Martland (H. S.).* — Microscopic changes of certain anemias due to radioactivity (Arch of Pathology and Lab. Medicine, 1926, vol II, p. 465).

- Occupational poisoning in manufacture of luminous watch dials (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1929, vol. 92, p. 446 et p. 552).
- Martland (H. S.), Conlon (P.) and Knef (J. P.)*. — Some unrecognized dangers in the use and handling of radioactive substances with special reference to the storage of insoluble products of radium and mesothorium in the reticulo-endothelial system (*Journ. Am. Med. Ass.*, 1925, t. 85, p. 1769).
- Martland (H. S.) and Humphries*. — Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint (*Arch. of Pathology and Lab. Med.*, 1929, vol. 7).
- Mottram (J. C.)*. — The red cell blood content of those handling radium for therapeutic purposes (*Arch. Radiology and Electrotherapy*, 1920, t. XXV, p. 194).
- The use of blood counts to indicate the efficiency of X. ray and radium protection (*Compte rendu du LXXXIX^e Congrès de la British Medical Association* publié dans *British Medical Journal*, 1921, II, p. 269).
- Mouquin (M.)*. — L'action des rayons X et en particulier des rayons pénétrants sur les éléments figurés du sang. Thèse de Paris, 1923.
- Ettinger (W.), Fiessinger (Noël) et Sauphar*. — Des anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique (*Archives des Maladies du cœur*, année 1910, p. 273).
- Reitter (G. S.) et Martland (H. S.)*. — Leucopenic anemia of the regenerative type due to exposure to radium and mesothorium (*The Amer. Journal of Röntgenology and Radiumtherapy*, 1926, t. XVI, p. 161).
- Ross (J. M.)*. — Aplastic anemia following treatment with X rays (*The Lancet*, avril 1925, p. 867).
- Rud (E.)*. — Recherches hématologiques sur le personnel travaillant dans les Instituts radiologiques (*Mém. Soc. Biologie*, t. XCI, p. 775).
- Wegelin (C.)*. — Zur pathologischen Anatomie der Röntgenanämie (*Beitrag zur pathol. Anatomie*, 1930, t. 84, p. 299).
- Weil (P.-E.)*. — L'anémie pernicieuse causée par le thorium
- B. Abrand 8

(Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris, 1926, t. L, p. 1627).

Weil (P.-E.) et Lacassagne (A.). — Anémie pernicieuse et leucémie myéloïde mortelles provoquées par la manipulation de substances radioactives (Bull. Acad. Médecine, 1925, t. XCIII, p. 237).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
I. — Anémies provoquées par les rayons X d'origine professionnelle.....	13
II. — Exemple d'une anémie provoquée par les rayons X d'origine thérapeutique.....	26
III. — Anémies provoquées par le radium.....	31
IV. — Anémies provoquées par le thorium X.....	37
V. — Anémies provoquées par une peinture contenant un mélange de radium, de mésothorium et de radiothorium.....	44
Etiologie.....	63
Signes et évolution de l'anémie grave par corps radioactifs ou par les rayons X.....	65
Formes cliniques.....	72
Etude hématologique.....	78
Anatomie pathologique.....	84
Place nosologique des anémies dues aux rayons X et aux corps radio-actifs.....	90
Mise en évidence des corps radioactifs et de leur rayonnement chez les malades et dans leurs tissus.....	94
Pathogénie.....	97
Pronostic et diagnostic.....	101
Traitement.....	105
CONCLUSIONS.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	111

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY

1890

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

